MEDICINA
USP

HC
FMUSP

2

2ª EDIÇÃO
AMPLIADA E
REVISADA

Clínica Médica

EDITORES

Mílton de Arruda Martins
Flair José Carrilho
Venâncio Avancini Ferreira Alves
Euclides Ayres de Castilho
Giovanni Guido Cerri

VOLUME 2

Doenças Cardiovasculares
Doenças Respiratórias
Emergências
e Terapia Intensiva

Manole

Clínica Médica

MEDICINA
USP

HC
FMUSP

2
2ª EDIÇÃO
AMPLIADA E
REVISADA

Clínica Médica

EDITORES

Mílton de Arruda Martins
Flair José Carrilho
Venâncio Avancini Ferreira Alves
Euclides Ayres de Castilho
Giovanni Guido Cerri

VOLUME 2

Doenças Cardiovasculares
Doenças Respiratórias
Emergências e Terapia Intensiva

Manole

"A edição desta obra foi financiada com recursos da Editora Manole Ltda., um projeto de iniciativa da Fundação Faculdade de Medicina em conjunto e com a anuência da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP."

Editor gestor: Walter Luiz Coutinho
Editoras: Eliane Usui e Juliana Waku
Produção editorial: Juliana Waku

Capa: Hélio de Almeida
Imagem da capa e ilustrações: Sirio José Braz Cançado
Projeto gráfico: Hélio de Almeida e Departamento Editorial da Editora Manole
Editoração eletrônica: Anna Yue, JLG e Luargraf Serviços Gráficos

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Clínica médica, volume 2: doenças cardiovasculares, doenças respiratórias, emergências e terapia intensiva. – 2. ed. – Barueri, SP: Manole, 2016. – (Clínica médica)

Vários autores.
Vários editores.
Bibliografia.
ISBN 978-85-204-3896-1 (obra completa)
ISBN 978-85-204-3615-8

1. Clínica médica 2. Diagnóstico e tratamento 3. Sinais e sintomas I. Série.

CDD-616.07
15-09096 NLM-WB 100

Índice para catálogo sistemático:
1. Clínica médica: Medicina 616.07

Edição brasileira – 2016

Editora Manole Ltda.
Av. Ceci, 672 – Tamboré
06460-120 – Barueri – SP – Brasil
Tel.: (11) 4196-6000 – Fax: (11) 4196-6021
www.manole.com.br
info@manole.com.br

Impresso no Brasil
Printed in Brazil

Editores

Mílton de Arruda Martins
Médico Clínico. Diretor da Divisão de Clínica Geral no HCFMUSP. Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da FMUSP.

Flair José Carrilho
Médico Gastroenterologista. Diretor da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do HCFMUSP. Professor Titular do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP.

Venâncio Avancini Ferreira Alves
Médico Patologista. Professor Titular do Departamento de Patologia da FMUSP.

Euclides Ayres de Castilho
Médico Epidemiologista. Professor Titular Sênior do Departamento de Medicina Preventiva da FMUSP.

Giovanni Guido Cerri
Médico Radiologista. Professor Titular do Departamento de Radiologia da FMUSP.

Editores Setoriais

Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho
Professor Titular da Disciplina de Pneumologia do Departamento de Cardiopneumologia da FMUSP. Chefe da UTI-Respiratória e Diretor da Divisão de Pneumologia do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Carlos V. Serrano Jr.
Livre-Docente em Cardiologia pela FMUSP. Pós-Doutorado pela Johns Hopkins University. Professor Associado da FMUSP. Diretor da Unidade Clínica de Aterosclerose do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Fabiano Pinheiro da Silva
Livre-Docente e Pesquisador do Laboratório de Emergências Clínicas da FMUSP.

Gustavo Faibischew Prado
Doutor em Pneumologia pela FMUSP. Médico Assistente da Divisão de Pneumologia do ICESP/HCFMUSP. Médico Assistente Colaborador da Divisão de Pneumologia do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Irineu Tadeu Velasco
Professor Titular da Disciplina de Emergências do Departamento de Clínica Médica da FMUSP. Chefe do Laboratório de Investigação Médica (LIM-51 – Emergências Clínicas) da FMUSP. Chefe do Pronto-Socorro do HCFMUSP. Orientador da Pós-Graduação (Mestrado e Doutorado) da FMUSP.

José Antonio Franchini Ramires
Professor Titular do Departamento de Cardiopneumologia/ Cardiologia da FMUSP. Diretor da Divisão de Clínica do Instituto do Coração/HCFMUSP. Editor Internacional do livro *Harrison's Principle of Internal Medicine*.

Roberto Kalil Filho
Professor Titular do Departamento de Cardiopneumologia do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Rodrigo Antonio Brandão Neto
Doutor em Ciências (Emergências Clínicas) pela FMUSP. Médico Supervisor do Pronto-Socorro do Instituto Central/ HCFMUSP.

Colaboradores

Agostinho Hermes de Medeiros Neto
Graduado em Medicina pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Residência em Clínica Médica e Pneumologia no HCFMUSP. Doutor em Pneumologia pela FMUSP. Professor Adjunto da UFPB. Médico do Hospital Universitário Lauro Wanderley.

Alberto Cukier
Livre-Docente em Pneumologia pela FMUSP. Diretor de Serviço da Divisão de Pneumologia do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Alexandre da Costa Pereira
Médico Assistente do Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do HCFMUSP.

Alexandre de Matos Soeiro
Médico Cardiologista Assistente e Supervisor da Unidade Clínica de Emergência do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Alexandre de Melo Kawassaki
Graduado em Medicina pela Universidade Federal de Pernambuco. Residência Médica pelo HCFMUSP. Integrante do Grupo de Doenças Intersticiais Pulmonares da Divisão de Pneumologia do HCFMUSP. Médico Pneumologista do ICESP/HCFMUSP e do Hospital 9 de Julho.

Alexandre Muxfeldt Ab'Saber
Doutor em Anatomia Patológica pela FMUSP. Médico Patologista da Fundação Oncocentro de São Paulo. Médico Patologista do Divisão de Anatomia Patológica do Instituto Central/HCFMUSP.

Alexandre Segre
Médico Assistente da Unidade Clínica de Aterosclerose da Divisão de Clínica do Instituto do Coração do HCFMUSP.

Ana Paula Marte
Doutora em Cardiologia pela FMUSP. Médica Assistente da Unidade Clínica de Lípides da Divisão de Clínica do Instituto do Coração/HCFMUSP.

André Luis Pereira de Albuquerque
Graduado em Medicina pela FMUSP. Residência Médica em Clínica Geral e Pneumologia no HCFMUSP. Doutor em Fisiologia Respiratória e do Exercício pela UNIFESP. Pós-Doutorado na Universidade de Liverpool, Inglaterra.

André Nathan Costa
Professor Colaborador da Disciplina de Pneumologia do Departamento de Cardiopneumologia da FMUSP.

Andréa Marinho Falcão
Cardiologista. Doutora em Ciências pela USP. Médica Assistente do Serviço de Medicina Nuclear e Imagem Molecular do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Andréa Remigio de Oliveira
Especialista em Clínica Médica pela Sociedade Brasileira de Clínica Médica. Especialista em Medicina Intensiva pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira. Médica Assistente do Serviço de Clínica Médica de Emergência da Divisão de Clínica Médica I do Instituto Central/HCFMUSP.

Antonio Augusto Barbosa Lopes
Livre-Docente em Cardiologia pela FMUSP. Médico Assistente e Pesquisador do Insituto do Coração/HCFMUSP.

Antonio Carlos Pereira-Barretto
Professor Associado do Departamento de Cardiopneumologia/Cardiologia da FMUSP. Diretor Técnico de Serviço de Saúde da Divisão de Cardiologia Social do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Antonio de Padua Mansur
Professor Associado da FMUSP. Médico Assistente do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Antonio Paulo Nassar Junior
Doutor em Ciências pela FMUSP. Médico Assistente da Unidade de Terapia Intensiva da Disciplina de Emergências Clínicas do HCFMUSP. Intensivista do A.C. Camargo Cancer Center.

Barbara Oliveira
Graduada em Medicina pela Universidade Federal de Pernambuco (UFP). Residência em Clínica Médica e em Cardiologia pela UFP. Especialização em Arritmologia Clínica pela FMUSP. Doutora em Cardiologia pela FMUSP.

Bruno Caramelli
Professor Associado do Departamento de Cardiopneumologia/Cardiologia da FMUSP. Diretor da Unidade Clínica de Medicina Interdisciplinar em Cardiologia do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Bruno Guedes Baldi
Médico Assistente da Divisão de Pneumologia do Instituto do Coração/HCFMUSP. Doutor em Ciências (Programa de Pneumologia) pela FMUSP.

Caio de Brito Vianna
Doutor em Ciências (Cardiologia) pela FMUSP.

Caio Júlio César dos Santos Fernandes
Doutor em Ciências pela FMUSP. Médico Pneumologista Assistente do ICESP/HCFMUSP. Médico Assistente do Grupo de Circulação Pulmonar do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Carlos Alberto Buchpiguel
Doutor em Ciências (Radiologia) pela FMUSP. Professor Titular do Departamento de Radiologia e Oncologia da FMUSP. Diretor do Serviço de Medicina Nuclear e Imagem Molecular do Instituto de Radiologia/HCFMUSP.

Carlos Alberto Pastore
Livre-Docente de Cardiologia. Diretor de Serviços Médicos - Diretoria Executiva do Instituto do Coração/HCFMUSP. Diretor do Serviço de Eletrocardiologia do Instituto do Coração/HCFMUSP. Presidente do Grupo de Estudo de Eletrocardiografia (SBC/DCC/GEEL).

Carlos Eduardo Negrão
Doutor em Fisiologia pela University of Wisconsin-Madison, EUA. Professor Titular do Departamento de Biodinâmica do Movimento do Corpo Humano da Escola de Educação Física e Esporte da USP com vínculo subsidiário ao Departamento de Cardiopneumologia da FMUSP. Diretor da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício – Instituto do Coração/ HCFMUSP.

Carlos Henrique Del Carlo
Doutor em Ciências (Cardiologia) pela FMUSP. Médico Assistente da Divisão de Clínica do Instituto do Coração/ HCFMUSP.

Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho
Professor Titular da Disciplina de Pneumologia do Departamento de Cardiopneumologia da FMUSP. Chefe da UTI-Respiratória e Diretor da Divisão de Pneumologia do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Carlos V. Serrano Jr.
Livre-Docente em Cardiologia pela FMUSP. Pós-Doutorado pela Johns Hopkins University. Professor Associado da FMUSP. Diretor da Unidade Clínica de Aterosclerose do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Carlos Viana Poyares Jardim
Doutor em Pneumologia pela FMUSP. Médico Assistente do Serviço de Pneumologia do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Carmen Sílvia Valente Barbas
Livre-Docente em Pneumologia pela FMUSP. Médica Assistente do Serviço de Pneumologia do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Carolina Salim G. Freitas
Graduada em Medicina pela Universidade Federal do Espírito Santo (UFES). Residência Médica em Clínica Médica no Hospital do Servidor Público Municipal. Residência Médica em Pneumologia no HCFMUSP. Doutoranda em Pneumologia da FMUSP.

Cesar Higa Nomura
Diretor do Serviço de Radiologia do Instituto do Coração/ HCFMUSP. Responsável pelo Serviço de Tomografia e Ressonância Cardíaca do Hospital Israelita Albert Einstein.

Cesar José Grupi
Doutor em Cardiologia pela FMUSP. Médico Supervisor da Seção de Monitorização Ambulatorial do Instituto do Coração/ HCFMUSP. Diretor do Centro de Diagnóstico Cardiológico.

Claudia Yanet San Martin Bernoche
Doutora em Ciências (Cardiologia) pela FMUSP. Médica Assistente da Unidade de Terapia Intensiva Clínica do Instituto do Coração/HCFMUSP. Cardiologista do Hospital Nove de Julho.

Cristiane Santiago Rezende
Médica Assistente da Divisão de Emergências Clínicas do Instituto Central/HCFMUSP.

Cristiano Faria Pisani
Pós-graduando da Unidade Clínica de Arritmia e Marca-passo do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Daniel Neves Forte
Doutor em Ciências (Emergências Clínicas) pela FMUSP. Especialista em Clínica Médica e em Terapia Intensiva pelo HCFMUSP. Médico Assistente da Unidade de Terapia Intensiva da Disciplina de Emergências Clínicas do HCFMUSP. Coordenador da Equipe de Cuidados Paliativos do Hospital Sírio-Libanês.

Daniela Calderaro
Médica Assistente da Unidade de Medicina Interdisciplinar em Cardiologia do Instituto do Coração/HCFMUSP. Professora Colaboradora do Departamento de Cardiopneumologia da FMUSP.

Danielle Menosi Gualandro
Doutora em Ciências (Cardiologia) pela FMUSP. Professora Colaboradora da Disciplina de Cardiologia do Departamento de Cardiopneumologia da FMUSP. Médica Assistente da Unidade de Medicina Interdisciplinar em Cardiologia do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Dante Marcelo Artigas Giorgi
Médico Assistente Doutor da Unidade Clínica de Hipertensão do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Débora Romeo Bertola
Doutora em Ciências pela FMUSP. Médica Assistente da Unidade de Genética Clínica do Serviço de Pediatria Clínica da Divisão de Atendimento às Crianças Internadas do Instituto da Criança do HCFMUSP.

Décio Mion Júnior
Livre-Docente pela FMUSP. Diretor da Escola de Educação Permanente do HCFMUSP.

Denise Tessariol Hachul
Doutora em Ciências (Cardiologia) pela FMUSP. Médica da Unidade de Arritmia do Instituto do Coração/HCFMUSP. Coordenadora da Unidade de Síncope e do Laboratório de Avaliação Autonômica do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Desiderio Favarato
Doutor em Ciências (Cardiologia) pela FMUSP. Médico Assistente do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Diogo Garcia
Médico Assistente de Cirurgia do Trauma do HCFMUSP. Diretor médico do centro de trauma do Hospital Samaritano.

Edimar Alcides Bocchi
Professor Associado do Departamento de Cardiopneumologia da FMUSP. Diretor da Unidade de Insuficiência Cardíaca e Dispositivo Mecânico de Assistência Ventricular da Divisão de Clínica do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Eduardo da Rosa Borges
Médico Plantonista da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Sírio-Libanês. Pós-Graduando (Doutorado) em Pneumologia pela FMUSP.

Eduardo Gomes Lima
Doutor em Ciências (Cardiologia) pela FMUSP. Médico Assistente da Unidade de Aterosclerose do Instituto do Coração/HCFMUSP. Médico Diarista da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Nove de Julho.

Eduardo Sosa
Professor Associado da FMUSP. Diretor Clínico da Unidade Clínica de Arritmias do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Elisa Maria Siqueira Lombardi
Especialista em Pneumologia. Médica Pneumologista Assistente da Divisão de Pneumologia do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Elisa Teixeira Mendes
Enfermeira do Grupo de Controle de Infecção Hospitalar do HCFMUSP.

Ellen Pierre de Oliveira
Médica Residente da Divisão de Pneumologia do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Elnara Márcia Negri
Livre-Docente em Patologia Pulmonar pela FMUSP. Professora Colaboradora do Departamento de Patologia da FMUSP. Médica Pneumologista do Núcleo Avançado de Tórax do Hospital Sírio-Libanês.

Evelyne Santana Girão
Mestre em Ciências (Doenças Infecciosas e Parasitárias) pela FMUSP. Especialista em Controle de Infecção Hospitalar pelo HCFMUSP. Presidente da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital São José de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Fortaleza, CE. Infectologista do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias e da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará (UFC).

Expedito Eustáquio Ribeiro
Livre-Docente em Cardiologia pela FMUSP. Doutor em Cardiologia pela UNIFESP. Chefe do Serviço de Hemodinâmica do Hospital TotalCor e do Hospital Alvorada. Hemodinamicista do Instituto do Coração/HCFMUSP e do Hospital Alemão Oswaldo Cruz.

Fabiano Pinheiro da Silva
Livre-Docente e Pesquisador do Laboratório de Emergências Clínicas da FMUSP.

Fábio Biscegli Jatene
Doutor em Ciências (Clínica Cirúrgica) pela FMUSP. Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Cardiovascular do Departamento de Cardiopneumologia da FMUSP. Vice-presidente do Conselho Diretor do Instituto do Coração/HCFMUSP. Diretor da Divisão de Cirurgia Cardiovascular do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Fábio Conejo
Cardiologista Especialista pela Sociedade Brasileira de Cardiologia com atuação em Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista. Médico do Serviço de Emergências Cardiológicas do Instituto do Coração/HCFMUSP.Cardiologista Intervencionista dos hospitais TotalCor São Paulo, Hospital Alemão Oswaldo Cruz, Sancta Maggiore (Prevent Senior) e Hospital Alvorada.

Fabio Grunspun Pitta
Médico Preceptor da Disciplina de Cardiologia do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Fábio Poianas Giannini
Médico Assistente da UTI Clínica – DEC-HCFMUSP. MBA em gestão pela Fundação Getúlio Vargas. Coordenador Médico no Imed Group.

Felipe Lourenço Fernandes
Médico Residente em Cardiologia pelo Instituto do Coração/HCFMUSP.

Fernando Bacal
Livre-Docente em Cardiologia pela FMUSP. Médico Assistente da Unidade de Insuficiência Cardíaca e Transplante da Divisão de Clínica do Instituto do Coração/HCFMUSP. Presidente do Grupo de Estudos de Insuficiência Cardíaca (SBC/DCC/GEIC).

Fernando Godinho Zampieri
Médico Assistente da Unidade de Terapia Intensiva da Disciplina de Emergências Clínicas do HCFMUSP. Médico Diarista da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Alemão Oswaldo Cruz.

Filipe Matheus Cadamuro
Médico Diarista da UTI das Emergências Cirúrgicas do HCFMUSP. Médico Intensivista do Hospital Nove de Julho. Especialista em Medicina Intensiva – Associação de Medicina Intensiva do Brasil.

Flávio Tarasoutchi
Livre-Docente pela FMUSP. Médico Assistente da Unidade Clínica de Valvopatias do Instituto do Coração/HCFMUSP. Presidente do Grupo de Estudos de Valvopatias (SBC/DCC/GEVAL).

Francisco Darrieux
Doutor em Ciências (Cardiologia) pela FMUSP. Médico Assistente da Unidade Clínica de Arritmia e Marca-passo do Instituto do Coração/HCFMUSP. Responsável pelo Ambulatório Didático de Arritmias Cardíacas do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Frederico Leon Arrabal Fernandes
Médico Assistente do Serviço de Pneumologia do Instituto do Coração/HCFMUSP. Médico Pneumologista do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo/HCFMUSP.

Gabriela Liberato
Cardiologista pelo Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Especialista em Ressonância e Tomografia Cardiovascular pelo Instituto do Coração/HCFMUSP. Coordenadora do Serviço de RM e TC Cardiovascular da Clínica São Lucas, Itajaí, SC.

Geraldo Lorenzi Filho
Livre-Docente em Pneumologia pela FMUSP. Diretor do Laboratório de Sono do Serviço de Pneumologia do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Glaucia Itamaro Heiden
Médica Pneumologista pelo HCFMUSP. Titulada pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

Guilherme Henrique Hencklain Fonseca
Médico Assistente do Grupo de Doenças da Série Vermelha e Distúrbios do Metabolismo do Ferro do Serviço de Hematologia da Divisão de Clínica Médica I do Instituto Central/HCFMUSP.

Guilherme Sobreira Spina
Professor Colaborador Médico da FMUSP. Coordenador da Liga de Combate à Febre Reumática da FMUSP. Médico Assistente da Unidade Clínica de Valvopatia do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Gustavo Faibischew Prado
Doutor em Pneumologia pela FMUSP. Médico Assistente da Divisão de Pneumologia do ICESP/HCFMUSP. Médico Assistente Colaborador da Divisão de Pneumologia do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Henrique Ribeiro
Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) com atuação em Hemodinâmica pela Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista. Especialista em Cardiologia e Hemodinâmica pelo Instituto do Coração/HCFMUSP. *Fellow* em Hemodinâmica e Doutorado (Ph.D.) pela Laval University (Quebec, Canadá). Cardiologista Intervencionista do Serviço de Hemodinâmica dos Hospitais TotalCor, Hospital Alemão Osvaldo Cruz, Hospital Sancta Maggiore e Hospital Alvorada.

Herlon Saraiva Martins
Doutor em Ciências (Emergências) pela FMUSP. MBA em Gestão de Serviços de Saúde pela Fundação Getulio Vargas. Professor Colaborador da FMUSP. Médico Supervisor do Pronto-Socorro do HCFMUSP.

Horacio Gomes Pereira Filho
Médico Especialista em Cardiologia pela SBC. Médico Especialista em Ergometria pelo DERC-SBC. Médico Assistente do Serviço de Eletrocardiologia do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Jeane Mike Tsutsui
Livre-Docente em Cardiologia pela FMUSP. Médica Pesquisadora da Equipe Médica do Serviço de Ecocardiografia do Instituto do Coração/HCFMUSP. Diretora Executiva Médica e de Pesquisa e Desenvolvimento do Grupo Fleury.

João Marcos Salge
Médico Assistente do Serviço de Pneumologia do Instituto do Coração/HCFMUSP. Doutor em Pneumologia pela FMUSP.

José Antonio Franchini Ramires
Professor Titular do Departamento de Cardiopneumologia/Cardiologia da FMUSP. Diretor da Divisão de Clínica do Instituto do Coração/HCFMUSP. Editor Internacional do livro *Harrison's Principle of Internal Medicine*.

José Carlos Nicolau
Professor da FMUSP. Diretor da Unidade de Coronariopatia Aguda do Instituto do Coração/HCFMUSP.

José Cláudio Meneghetti
Especialista em Medicina Nuclear e Cardiologia pelo HCFMUSP. Professor da Disciplina de Medicina Nuclear do Departamento de Radiologia da FMUSP.

José de Arimatéia Batista Araújo Filho
Especialista em Radiologia Torácica e Cardiovascular pela FMUSP. Médico Assistente do Instituto do Coração/FMUSP. Médico Assistente do Hospital Israelita Albert Einstein.

José Eduardo Krieger
Diretor do Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do HCFMUSP.

José Rodrigues Parga Filho
Doutor em Ciências pela FMUSP. Médico Assistente da Seção de Ressonância Magnética e Tomografia Cardiovascular do Instituto do Coração/HCFMUSP.

José Soares Junior
Doutor em Medicina Nuclear pela FMUSP. Chefe do Serviço de Medicina Nuclear e Imagem Molecular do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Juliana Carvalho Ferreira
Professora Colaboradora da Disciplina de Pneumologia da FMUSP.

Julio F. Marchini
Médico Pesquisador do Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do Instituto do Coração do HCFMUSP. Pós-Doutor em Cardiologia Molecular pelo Hospital Brigham & Women's e Harvard Medical School.

Lauro Perdigão Neto
Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Médico Infectologista do HCFMUSP.

Leandro Utino Taniguchi
Médico Assistente Doutor da Unidade de Terapia Intensiva do Pronto-Socorro do HCFMUSP. Médico Plantonista da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Sírio-Libanês.

Leonardo Nicolau Geisler Daud Lopes
Médico Assistente da Unidade de Terapia Intensiva do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Leticia Kawano-Dourado
Especialista em Pneumologia pela FMUSP. Doutora em Ciências (Pneumologia) pela FMUSP.

Liliane Kopel
Doutora em Cardiologia pela FMUSP. Doutora em Cardiologia pela FMUSP. Médica Colaboradora da FMUSP. Médica Assistente do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Lisete Ribeiro Teixeira
Professora Associada da FMUSP. Professora da Disciplina de Pneumologia do Departamento de Cardiopneumologia da FMUSP. Chefe do grupo de Doenças Pleurais da Disciplina de Pneumologia do Departamento de Cardiopneumologia da FMUSP.

Lucas Colombo Godoy
Médico pela Escola Paulista de Medicina da UNIFESP. Especialista em Clínica Médica pela EPM e pela Sociedade Brasileira de Clínica Médica. Médico Residente do segundo ano de Cardiologia do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Lucas Santos Zambon
Doutor em Ciências pela FMUSP. Médico Supervisor da Divisão de Emergências Clínicas do HCFMUSP. Diretor do Instituto Brasileiro para Segurança do Paciente.

Luciana Savoy Fornari
Médica Cardiologista e Clínica Geral. Doutora, com Pós-Doutorado em Cardiologia pela FMUSP.

Ludhmila Abrahão Hajjar
Professora Livre-Docente do Departamento de Cardiopneumologia do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Luiz Antonio Machado César
Professor Associado da Disciplina de Cardiologia do Departamento de Cardiopneumologia da FMUSP.

Luiz Aparecido Bortolotto
Pós-Doutorado em Estudo da Função Arterial pela Universidade de Paris VI. Diretor da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração/HCFMUSP. Professor Livre-Docente do Departamento de Cardiopneumologia da FMUSP.

Luiz Francisco Rodrigues de Ávila
Médico Assistente do Serviço de Radiologia do Instituto do Coração/HCFMUSP. Médico Assistente do Serviço de Radiologia do Hospital Sírio-Libanês.

Luiz Marcelo Sá Malbouisson
Especialista em Medicina Intensiva pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB). Título superior de Anestesiologia pela Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA). Doutor em Ciências pela FMUSP. Professor Associado do Departamento de Cirurgia da FMUSP.

Marcel Cerqueira César Machado
Doutor em Cirurgia do Aparelho Digestivo pela FMUSP. Professor Emérito do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP.

Marcelo Britto Passos Amato
Doutor em Ciências pela FMUSP. Livre-Docência em Medicina pela FMUSP. Pós-doutorado na Universidade de Minnesota, no Laboratório do Prof. John J. Marini, e na Erasmus Universiteit em Rotterdam, com o Prof. Lachmann. Supervisor da UTI-Respiratória do Hospital das Clínicas e responsável pelo Laboratório de Investigação Médica LIM09 - Pneumologia Experimental do Instituto do Coração/FMUSP.

Marcelo Buarque de Gusmão Funari
Doutor em Ciências (Radiologia) pela FMUSP. Radiologista Chefe do Departamento de Imagem do Hospital Israelita Albert Einstein.

Marcelo Farah Dell'Aringa
Médico Residente de Terapia Intensiva no HCFMUSP.

Marco Antonio Bustamante de Lima
Graduado em Medicina pela Unicamp. Especialista em Cardiologia Clínica pela Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência SP, BPSP, Brasil. Especialização (em andamento) em Métodos Gráficos em Cardiologia pelo Instituto do Coração/HCFMUSP.

Marcos Roberto de Menezes
Doutor em Radiologia pela FMUSP. Diretor do Serviço de Diagnóstico por Imagem do Instituto do Câncer de São Paulo Octavio Frias de Oliveira. Coordenador Médico do Centro de Diagnóstico por Imagem do Hospital Sírio-Libanês.

Marcos Soares Tavares
Graduado em Medicina pela Faculdade de Medicina de Itajubá. Doutorando (Pneumologia) da FMUSP. Especialista em Pneumologia pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Especialista em Medicina Intensiva pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB). Médico do ICESP/HCFMUSP. Pesquisador Clínico pelo Centro de Pesquisas em Doenças Respiratórias Stelmach.

Marcos Tadashi Kakitani Toyoshima
Especialista em Clínica Médica pela Sociedade Brasileira de Clínica Médica. Especialista em Endocrinologia e Metabologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Médico Preceptor do Serviço de Endocrinologia e Metabologia da Divisão de Clínica Médica I do Instituto Central/HCFMUSP.

Maria Angélica Binotto
Doutora em Ciências (Cardiologia) pela FMUSP. Médica Assistente do Instituto do Coração/HCFMUSP. Professora de Pediatria da Universidade Nove de Julho, São Paulo.

Maria Antonieta Albanez Albuquerque de Medeiros Lopes
Médica residente do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Maria Cecília de Toledo Damasceno
Especialista em Clínica Médica. Médica Assistente Doutora do HCFMUSP. Professora Adjunta da Disciplina de Medicina de Urgência da Faculdade de Medicina do ABC. Assessora do Gabinete do Secretário de Estado da Saúde de São Paulo.

Maria Clementina Pinto Giorgi
Doutora em Ciências (Radiologia) pela FMUSP. Médica Assistente do Serviço de Medicina Nuclear e Imagem Molecular do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Maria Urbana P. B. Rondon
Doutora em Biodinâmica do Movimento Humano pela Escola de Educação Física e Esporte da USP. Docente da Escola de Educação Física e Esporte da USP. Pesquisadora Colaboradora da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Mariana Sponholz Araujo
Especialista em Pneumologia e Especialisata em Doenças Intersticiais Pulmonares pela FMUSP. Doutora em Ciências (Pneumologia) pela FMUSP. Membro da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Membro da European Respiratory Society (ERS).

Marilia Harumi Higuchi dos Santos
Graduada em Medicina pela FMUSP. Especialista em Medicina pela UNIFESP. Especialista em Cardiologia pelo Instituto do Coração/HCFMUSP. Doutora em Farmácia (Análises Clínicas) pela USP. Médica Plantonista do ICESP/HCFMUSP.

Mario Diego Teles Correia
Observership na Unidade de Terapia Intensiva do University College Hospital (UCH), da University College London (UCL) e na Unidade de Cuidados Intensivos do Hôpital Erasme, da Université Libre de Bruxelles (ULB), durante a Residência de Terapia Intensiva. Médico Intensivista Diarista na UTI Geral do Hospital São Camilo - Santana. Médico Plantonista no Hospital A.C. Camargo.

Mario Terra Filho
Professor Associado do Departamento de Cardiopneumologia – Disciplina de Pneumologia da FMUSP.

Marisa Izaki
Doutora em Ciências pela FMUSP. Médica Assistente do Serviço de Medicina Nuclear e Imagem Molecular do Instituto do Coração/HCFMUSP. Médica da Medicina Nuclear da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Martina Battistini Pinheiro
Médica Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). Médica Especialista em Arritmia pelo Instituto do Coração/HCFMUSP e pela Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas (SOBRAC).

Maura Salaroli de Oliveira
Mestre em Ciências (Doenças Infecciosas e Parasitárias) pela FMUSP. Médica Infectologista Assistente do Grupo de Controle de Infecção Hospitalar do HCFMUSP.

Mauricio Scanavacca
Livre-Docente em Cardiologia pela FMUSP. Médico da Unidade Clínica de Arritmias Cardíacas e Supervisor do Laboratório de Eletrofisiologia do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Miguel José Francisco Neto
Doutor em Medicina pela FMUSP. Médico Assistente do Serviço de Ultrassonografia do Instituto de Radiologia do HCFMUSP. Coordenador do Serviço de Ultrassonografia do Departamento de Imagem do Hospital Israelita Albert Einstein.

Milena Frota Macatrão-Costa
Doutora em Cardiologia pela USP. Médica Assistente da Unidade Clínica de Terapia Intensiva do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Múcio Tavares de Oliveira Jr.
Diretor da Unidade Clínica de Emergência do Instituto do Coração/HCFMUSP. Professor Colaborador da FMUSP.

Patricia Alves de Oliveira
Médica Assistente da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Instituto do Coração/HCFMUSP e do Hospital Sírio-Libanês.

Pedro A. Lemos
Diretor do Serviço de Hemodinâmica do Instituto do Coração/HCFMUSP. Livre-Docente e Professor Colaborador do Departamento de Cardiopneumologia da FMUSP.

Pedro Caruso
Doutor em Pneumologia pela FMUSP. Professor Colaborador do Departamento de Cardiopneumologia da FMUSP. Diretor Médico da UTI do A. C. Camargo Cancer Center.

Pedro Giavina-Bianchi
Graduação em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Residência em Clínica Médica e em Imunologia Clínica e Alergia no HCFMUSP. Doutor em Ciências (Alergia e Imunopatologia) pela FMUSP. Médico Assistente Supervisor do Ambulatório do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do HCFMUSP. Professor Associado e Orientador de Mestrado e Doutorado da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP.

Pedro Rodrigues Genta
Professor Colaborador da Disciplina de Pneumologia do Departamento de Cardiopneumologia da FMUSP. Pós-Doutorado pela Universidade de Harvard. Médico-Assistente Doutor do Serviço de Pneumologia do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Rafael Stelmach
Especialista em Administração Hospitalar e Saúde – PROHASA/Faculdade de Saúde Pública da USP. Doutor em Ciências (Pneumologia) pela FMUSP. Professor Colaborador da Disciplina de Pneumologia do Departamento de Cardiopneumologia da FMUSP. Embaixador, no Brasil, da Aliança Global contra Asma (GINA).

Ranniere de Almeida Lopes
Especialista em Clínica Médica e em Gastroenterologia pelo HCFMUSP. Especialista em Endoscopia Digestiva Alta e em Colonoscopia pelo Hospital Nove de Julho, São Paulo. Médico Assistente do Pronto-Socorro do HCFMUSP – Divisão de Emergências Clínicas.

Raphael Augusto Gomes de Oliveira
Residência Médica em Medicina Intensiva pelo HCFMUSP. Especialista em Clínica Médica pela Associação Médica Brasileira (AMB). Diretor e Instrutor de Cursos Advanced Cardiac Life Support pela Sociedade Mineira de Terapia Intensiva. MBA em Gestão em Saúde (em andamento) na Fundação Getulio Vargas/SP.

Raul D. Santos
Livre-Docente pela FMUSP. Diretor da Unidade Clínica de Lípides do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Regina Maria Carvalho-Pinto
Médica Assistente da Divisão de Pneumologia do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Renata Desordi Lobo
Médica Infectologista do HCFMUSP e do Hospital Universitário da PUC-Campinas.

Ricardo Ribeiro Dias
Doutor em Ciências pela FMUSP. Responsável pelo Núcleo Cirúrgico de Miocardiopatias e Doenças da Aorta do HCFMUSP.

Roberto Kalil Filho
Professor Titular do Departamento de Cardiopneumologia do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Roberto Onishi
Médico Assistente da Divisão de Pneumologia do HCFMUSP. Coordenador do Ambulatório de Doenças Pleurais da Divisão de Pneumologia do HCFMUSP.

Roberto Rocha C. V. Giraldez
Médico Assistente da Equipe Médica de Cardiopatias Coronarianas da Divisão de Clínica do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Rodrigo Antonio Brandão Neto
Doutor em Ciências (Emergências Clínicas) pela FMUSP. Médico Supervisor do Pronto-Socorro do Instituto Central/HCFMUSP.

Rodrigo Caruso Chate
Especialista em Radiologia Torácica pelo Instituto de Radiologia/HCFMUSP. Médico Assistente do Serviço de Radiologia do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Rogério Souza
Livre-Docente em Pneumologia pela FMUSP. Responsável pela Unidade de Circulação Pulmonar do Serviço de Pneumologia do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Rogério Zigaib
Médico Especialista em Clínica Médica pelo HCFMUSP e pela SBCM. Médico especialista em Medicina Intensiva pelo HCFMUSP e pela AMIB. Médico Assistente da UTI de Emergências Clínicas do HCFMUSP. Médico Diarista do Hospital Paulistano - Grupo Amil de Cuidados Críticos.

Ronaldo Adib Kairalla
Professor Assistente Doutor da Disciplina de Pneumologia do Departamento de Cardiopneumologia da FMUSP.

Rosana Câmara Agondi
Mestre em Ciências (Alergia e Imunopatologia) pela FMUSP. Doutora em Ciências (Alergia e Imunopatologia) pela FMUSP. Médica Assistente do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do HCFMUSP.

Sandrigo Mangini
Doutor em Ciências (Cardiologia) pela FMUSP. Médico Assistente do Núcleo de Transplante do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Shri Krishna Jayanthi
Especialista em Radiologia pelo Instituto de Radiologia/HCFMUSP. Doutor em Ciências pela FMUSP. Membro do Colégio Brasileiro de Radiologia.

Silvia Figueiredo Costa
Professora Associada do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da FMUSP. Médica do Grupo de Infecção em Imunodeprimidos da Divisão de Clínica de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Instituto Central/HCFMUSP.

Silvia Gelás Lage
Professora Associada do Departamento de Cardiopneumologia/Cardiologia da FMUSP. Diretora da Equipe Médica de Tratamento Intensivo da Divisão de Clínica do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Sílvia Vidal Campos
Especialista em Doenças Infecciosas e Parasitárias. Médica Assistente do Grupo de Transplante Pulmonar do Serviço de Pneumologia do HCFMUSP.

Sissy Lara de Melo
Doutora em Ciências (Cardiologia) pela FMUSP. Médica do Serviço de Eletrofisiologia do Instituto do Coração do HCFMUSP.

Susana Hoette
Pós-Graduanda (Doutorado) em Pneumologia pela FMUSP.

Tarso Augusto Duenhas Accorsi
Doutorando em Medicina pela FMUSP. Médico Assistente da Equipe Unidade Clínica de Valvopatias do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Tatiana de Carvalho Andreuci Torres Leal
Médica Assistente da Unidade Clínica de Emergência do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Telma Antunes
Doutora em Pneumologia pela FMUSP. Médica Observadora do Ambulatório de Vasculites do Serviço de Pneumologia do Instituto do Coração/HCFMUSP. Médica Assistente do Hospital Israelita Albert Einstein.

Thaís Pinheiro Lima
Cardiologista pelo Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Especialista em Ressonância e Tomografia Cardiovascular pelo Instituto do Coração/HCFMUSP. Doutoranda em Ciências (Cardiologia) pela FMUSP. Médica da equipe de RM e TC Cardiovascular do Hospital Sírio-Libanês.

Ubiratan de Paula Santos
Doutor em Ciências (Pneumologia) pela FMUSP e Responsável pelo Ambulatório de Doenças Respiratórias Ocupacionais e Ambientais e pelo Ambulatório de Cessação de Tabagismo da Divisão de Pneumologia do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Vera Capelozzi
Livre-Docente em Patologia pela FMUSP. Professora Associada do Departamento de Patologia da FMUSP.

Vinícius Esteves
Médico Cardiologista Intervencionista da Rede D'Or São Luiz – São Paulo. Doutorando em Cardiologia pela FMUSP.

Walther Yoshiharu Ishikawa
Médico Especialista em Radiologia e Diagnóstico por Imagem pelo CBR. Médico Assistente do Instituto do Coração/HCFMUSP. Médico Radiologista do Hospital Israelita Albert Einstein.

William Azem Chalela
Doutor em Cardiologia pela FMUSP. Médico Supervisor do Laboratório de Estresse Cardiovascular do Serviço de Medicina Nuclear e Imagem Molecular do Instituto do Coração/HCFMUSP. Médico Supervisor do Laboratório de Estresse Cardiovascular da Sociedade Beneficente de Senhoras do Hospital Sírio-Libanês. Professor Colaborador do Departamento de Cardiopneumologia da FMUSP. Diretor do Serviço de Eletrocardiologia de Esforço e Dinâmico do Instituto do Coração/HCFMUSP.

Wilson Mathias Jr.
Diretor do Serviço de Ecocardiografia do Instituto do Coração/HCFMUSP. Coordenador da Cardiologia do Hospital São Luiz do Grupo Fleury de São Paulo.

Sumário

Doenças Respiratórias

Editores: Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho, Gustavo Faibischew Prado

Emergências e Terapia Intensiva

Editores: Irineu Tadeu Velasco, Fabiano Pinheiro da Silva, Rodrigo Antonio Brandão Neto

Volumes da obra *Clínica Médica*

Volume 1

- Atuação da Clínica Médica
  Editores: Mílton de Arruda Martins, Paulo Andrade Lotufo
- Sinais e Sintomas de Natureza Sistêmica
  Editores: Mílton de Arruda Martins, Paulo Andrade Lotufo
- Medicina Preventiva
  Editor: Euclides Ayres de Castilho
- Saúde da Mulher
  Editores: Edmund Chada Baracat, Marcelo Zugaib, José Maria Soares Júnior, Rossana Pulcineli Vieira Francisco
- Envelhecimento e Geriatria
  Editor: Wilson Jacob Filho
- Medicina Física e Reabilitação
  Editora: Linamara Rizzo Battistella
- Medicina Laboratorial na Prática Médica
  Editores: Alberto José da Silva Duarte, Leila Antonangelo, Marcelo Henrique Wood Faulhaber

Volume 2

- Doenças Cardiovasculares
  Editores: José Antonio Franchini Ramires, Roberto Kalil Filho, Carlos V. Serrano Jr.
- Doenças Respiratórias
  Editores: Carlos R. R. Carvalho, Gustavo Faibischew Prado
- Emergências e Terapia Intensiva
  Editores: Irineu Tadeu Velasco, Fabiano Pinheiro da Silva, Rodrigo Antonio Brandão Neto

Volume 3

- Doenças Hematológicas
  Editora: Sandra Fátima Menosi Gualandro
- Oncologia
  Editores: Paulo Marcelo Gehm Hoff, Jorge Sabbaga
- Doenças Renais
  Editores: Irene de Lourdes Noronha, Roberto Zatz

Volume 4

- Doenças do Aparelho Digestivo
  Editor: Flair José Carrilho
- Nutrição e Doenças Nutricionais
  Editor: Flair José Carrilho

Volume 5

- Doenças Endócrinas e Metabólicas
  Editoras: Berenice Bilharinho de Mendonça, Ana Claudia Latronico
- Doenças Osteometabólicas
  Editoras: Rosa Maria Rodrigues Pereira, Regina Matsunaga Martin
- Doenças Reumatológicas
  Editoras: Eloísa Silva Dutra de Oliveira Bonfá, Rosa Maria Rodrigues Pereira

Volume 6

- Doenças dos Olhos
  Editores: Remo Susanna Jr., Suzana Matayoshi, Pedro C. Carricondo
- Doenças dos Ouvidos, Nariz e Garganta
  Editor: Ricardo Ferreira Bento
- Neurologia
  Editor: Ricardo Nitrini
- Transtornos Mentais
  Editores: Helio Elkis, Carmita Helena Najjar Abdo

Volume 7

- Alergia e Imunologia Clínica
  Editores: Jorge Kalil, Fabio Morato Castro
- Doenças da Pele
  Editores: Cyro Festa Neto, José Antonio Sanches Júnior
- Doenças Infecciosas e Parasitárias
  Editores: Aluísio Augusto Cotrim Segurado, Marcos Boulos, Maria Aparecida Shikanai-Yasuda

Prefácio à 1ª edição

O Hospital das Clínicas e a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sentem-se orgulhosos com mais um produto de seu Projeto Editorial, o livro de Clínica Médica.

Depois do *Clínica Cirúrgica*, sucesso absoluto devido a sua qualidade editorial, sua abrangência temática e exposição didática, lançamos o *Clínica Médica*, com a mesma qualidade e uma dimensão ainda maior, incorporando o aprendizado do primeiro.

Além de o *Clínica Médica* estar atualizado com todos os conhecimentos médicos, retrata a experiência acumulada pelos Serviços do Hospital das Clínicas nesses 65 anos de existência, os avanços científicos lá realizados, além dos projetos extramuros na comunidade.

Dezenas dos mais renomados e experientes médicos e professores brasileiros se debruçaram para transformar esta edição num projeto de grande alcance médico e social buscando atender o estudante, o residente, o médico em atividade clínica e o professor.

A obra abrange aspectos epidemiológicos, com ênfase em dados brasileiros; normatiza condutas, com ênfase nas recomendadas em nossos serviços; e atualiza os dados fisiopatológicos, imunológicos, diagnósticos e clínicos.

Muitas pessoas, além dos Colaboradores, foram fundamentais para chegarmos aqui: os Editores, Professores Mílton de Arruda Martins, Flair José Carrilho,Venâncio Avancini Ferreira Alves, Euclides Ayres de Castilho, Giovanni Guido Cerri e Chao Lung Wen, que tiveram a dura missão de rever os artigos, sugerir modificações e harmonizar a escrita; Amarylis Manole e equipe da Editora Manole, por dar todo suporte aos Editores; e o Núcleo Editorial do Sistema Faculdade de Medicina – Hospital das Clínicas, por tornarem possível a concretização de mais este projeto institucional.

A todos, muito obrigado.

Confio que esta obra será referência brasileira e consulta obrigatória para todos aqueles que se preocupam com o conhecimento e a atenção médica em nosso país.

Marcos Boulos
Diretor da FMUSP
Presidente do Conselho
Deliberativo do HCFMUSP

Prefácio da 2ª edição

É com muito orgulho que o Hospital das Clínicas e a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo lançam o *Clínica Médica*.

Médicos e professores do Sistema HCFMUSP, referências no cenário brasileiro de saúde e até mesmo internacionalmente, reuniram diferentes tipos de experiência no maior hospital-escola da América Latina para compor este projeto institucional.

Com tópicos contemplados de forma objetiva e didática, esta obra ultrapassa o âmbito acadêmico e desempenha seu papel social de transmitir conhecimento para estudantes de Medicina, residentes, médicos e professores, a fim de colaborar com o aperfeiçoamento do atendimento à comunidade com base em exemplos de avanços científicos realizados.

Os sete volumes do *Clínica Médica* abordam diferentes tipos de doenças e seus respectivos tratamentos, dados clínicos, diagnósticos e normas de conduta com base na experiência de ilustres médicos e docentes do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Agradeço e parabenizo todos os colaboradores que, de alguma forma, contribuíram para a concretização deste projeto editorial. Cumprimento, em especial, os editores por esta tarefa.

Tenho certeza de que o *Clínica Médica* servirá de parâmetro para as atividades na área de saúde em todo o país, agregando valor à formação dos profissionais e beneficiando a sociedade.

José Otávio Costa Auler Jr.
Diretor da FMUSP e Presidente do Conselho Deliberativo do HCFMUSP

Introdução à 2ª edição

Em 2009, publicamos a primeira edição do *Clínica Médica*. Tivemos como principal objetivo criar um novo livro de Clínica Médica dedicado a estudantes de Medicina, médicos-residentes e outros médicos que exerciam atividades de medicina geral de adultos. Sabíamos que o livro também seria útil a especialistas que necessitassem de aprofundamento em áreas da Clínica Médica fora do dia a dia de suas especialidades.

O *Clínica Médica* faz parte de uma política da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e do Hospital das Clínicas da FMUSP de editar livros em que a experiência de médicos, pesquisadores e docentes dessas instituições possa contribuir para a formação, a especialização e a educação permanente dos estudantes de Medicina e médicos de nosso País.

O *Clínica Médica* obteve grande sucesso em sua primeira edição. Recebemos o Prêmio Jabuti de 2010 como o melhor livro da categoria de Ciências Naturais e Ciências da Saúde. Além disso, vários volumes da primeira edição se esgotaram.

Era o momento, então, de fazer a segunda edição. Os objetivos do livro continuam os mesmos. Mantivemos editores nas áreas de Epidemiologia, Patologia e Imagem, considerando estas áreas fundamentais para o exercício da Medicina do século XXI.

Fizemos uma revisão geral do livro, com a introdução de uma nova Seção, a de Medicina Física e Reabilitação, e a revisão da lista de capítulos de todas as seções. Capítulos foram atualizados, outros foram reescritos, e novos capítulos foram acrescentados. Mantivemos as características gerais do livro, mas o aperfeiçoamento foi substancial. Várias áreas tiveram avanços significativos nos últimos anos, e os Editores Setoriais e os Autores dos capítulos certamente incorporaram esses avanços ao texto final.

Os Editores partilham a visão de que a profissão de médico deve combinar conhecimento científico, competência técnica e uma profunda visão humanística, ética e de compromisso com o paciente. O *Clínica Médica* incorporou essa visão da Medicina e do médico.

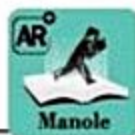
Agradecemos, mais uma vez, a confiança e o apoio das direções da Faculdade de Medicina e do Hospital das Clínicas da FMUSP. Agradecemos, especialmente, o intenso e competente trabalho de toda a equipe da Editora Manole, sem a qual este projeto seria impossível.

Os Editores

Realidade Aumentada

Esta edição do *Clínica Médica* oferece acesso a uma ferramenta inovadora que enriquecerá o conteúdo e facilitará o aprendizado: a Realidade Aumentada.

Para acessá-la neste livro, o procedimento é este:

- Baixe o aplicativo Clínica Médica Realidade Aumentada de qualquer dispositivo com sistema operacional iOS ou Android.
- Posicione o dispositivo sobre a imagem que contém o ícone da Realidade Aumentada.
- Assim que a imagem for reconhecida pelo aplicativo, elementos virtuais em 3D serão exibidos em sobreposição ao elemento real.

AR
Manole

Doenças Cardiovasculares

Editores:
José Antonio Franchini Ramires,
Roberto Kalil Filho, Carlos V. Serrano Jr.

1 Panorama da mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil e no mundo
2 Semiologia cardiovascular
3 Fluxo coronário normal e patológico
4 Ecocardiografia
5 Medicina nuclear em cardiologia
6 Tomografia computadorizada na cardiologia
7 Radiologia na cardiologia
8 Ressonância magnética na cardiologia
9 Teste ergométrico
10 Teste de inclinação – *tilt-test*
11 Outros exames subsidiários aplicados à cardiologia: eletrocardiografia
12 Outros exames subsidiários aplicados à cardiologia: Holter
13 Monitorização ambulatorial da pressão arterial
14 Cateterismo cardíaco
15 Fatores de risco para doença cardiovascular
16 Aterosclerose coronária
17 Hipertensão arterial
18 Dor torácica no pronto-socorro
19 Síndromes coronárias agudas
20 Doença arterial coronária crônica
21 Procedimentos coronários percutâneos
22 Miocardites, pericardiopatias e tumores do coração
23 Insuficiência cardíaca
24 Transplante do coração
25 Interação cárdio-oncológica
26 Doenças da aorta torácica
27 Arritmias cardíacas
28 Valvopatias e endocardite infecciosa
29 Febre reumática: visão da cardiologia
30 Cardiopatias congênitas no adulto
31 Terapia intensiva em cardiologia
32 Choque cardiogênico
33 Cuidados perioperatórios em cardiologia
34 Exercício no paciente cardiopata
35 Aspectos genéticos das doenças cardiovasculares

1

Panorama da Mortalidade por Doenças Cardiovasculares no Brasil e no Mundo

Antonio de Padua Mansur

SUMÁRIO

As doenças cardiovasculares (DCV), doenças isquêmicas do coração (DIC) e doenças cerebrovasculares (DCbV), são as principais causas de morte nos países mais desenvolvidos e em países em desenvolvimento. O infarto agudo do miocárdio (IAM) e o acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico são, respectivamente, os diagnósticos mais frequentemente relatados como causas de morte por DIC e DCbV nos certificados de óbito no Brasil. A aterosclerose é o processo etiopatogênico básico das DIC e das DCbV. Os mais importantes fatores de risco para a aterosclerose são idade, sexo masculino, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, e diabete. Dentre as DCV, as taxas de óbito por DIC são as causas de morte mais prevalentes nos países desenvolvidos enquanto que, nos países em desenvolvimento, as DCbV são igualmente importantes.

Mortalidade por DCV no Brasil

As DCV são as principais causas de morte em homens e mulheres com mais de 30 anos. As causas de óbito por DCV, DIC e DCbV são mais prevalentes nos homens que nas mulheres para todas as faixas etárias. No Brasil, as mortalidades por DIC e DCbV são igualmente importantes nos homens, porém nas mulheres a mortalidade por DCbV é maior que por DIC. Desde 1985 observamos no Brasil, em ambos os sexos, redução da mortalidade por DCV, DIC e DCbV. A redução das taxas de óbito por DCbV foi maior que as das DIC[1] (Figura 1). Neste período, a redução da mortalidade por DIC e DCbV foi maior na faixa etária ≥ 70 anos[2]. A análise regional mostrou que essa tendência foi consequência dos resultados observados nas regiões Sudeste e Sul do país. As tendências significativas de queda da mortalidade por DIC e DCbV ocorreram nas regiões Sudeste e Sul. Nas regiões Norte e Centro-Oeste observou-se discreta redução da mortalidade por DCbV e estabilização por DIC enquanto na região Nordeste observou-se aumento na mortalidade por estas doenças[3] (Figura 2). O padrão da mortalidade por DIC e DCbV nas regiões Sudeste e Sul foi semelhante ao observado nos países mais desenvolvidos onde a mortalidade por DIC é maior que por DCbV. O mesmo padrão foi observado na região metropolitana de São Paulo. Apesar dos diferentes padrões descritos, de 1990 a 2009, observou-se reduções na mortalidade por DIC e DCbV no Brasil e na região metropolitana de São Paulo[4]. O percentual de redução da mortalidade neste período por DIC nos homens e mulheres na região metropolitana de São Paulo foi, respectivamente, de 36 e 45%, e no Brasil de 23 e 30%. O percentual de redução da mortalidade nesse período por DCbV nos homens e mulheres na região metropolitana de São Paulo foi, respectivamente, de 42 e 43%, e no Brasil de 35 e 36% (Figura 3, Tabela 1). A queda da mortalidade por DIC nos homens e mulheres foi maior na região metropolitana de São Pau-

Figura 1. Taxa de mortalidade por doenças isquêmicas do coração (DIC) e doenças cerebrovasculares (DCbV) ajustada pela idade (≥ 30 anos).

Tabela 1. Percentual de redução da mortalidade por doenças isquêmicas do coração (DIC) e doenças cerebrovasculares (DCbV) por faixas etárias decenais em homens (H) e mulheres (M) de 1990 a 2009

	Brasil		São Paulo	
Faixa etária	**DIC(%)**	**DCbV(%)**	**DIC(%)**	**DCbV(%)**
30-39, H	34,7	63,8	48,2	76,3
30-39, M	31,3	56,9	42,5	64,5
40-49, H	30,4	54,5	46,5	61,6
40-49, M	20,2	45,6	34,2	48,8
50-59, H	26,6	48,5	36,2	45,4
50-59, M	24,8	46,3	35,6	47,9
60-69, H	21,3	39,8	36,6	41,3
60-69, M	24,1	40,4	45,6	42,4
70-79, H	17,9	32,7	32,8	39,8
70-79, M	29,9	38,3	40,1	48,4
80+, H	26,7	26,3	34,8	35,1
80+, M	35,6	23,9	49,7	32,9
Média	26,9	43,1	40,2	48,7

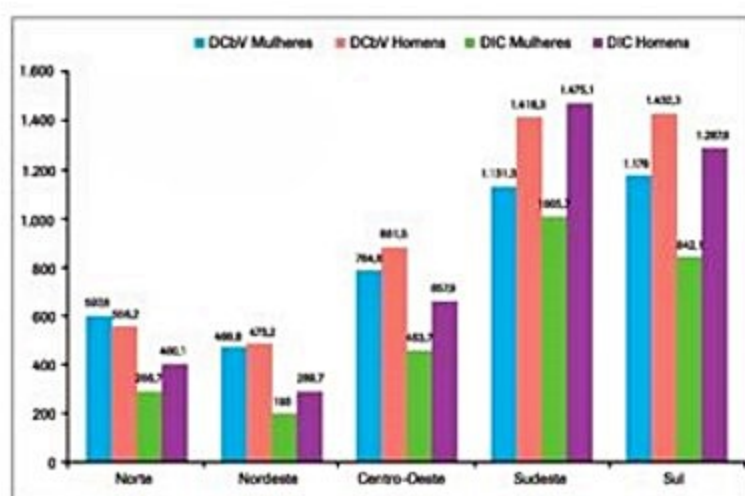



Figura 2. Taxa de mortalidade ajustada por 100.000 habitantes por doenças isquêmicas do coração (DIC) e doenças cerebrovasculares (DCbV) em mulheres e homens com mais de 30 anos de idade nas cinco regiões do Brasil.

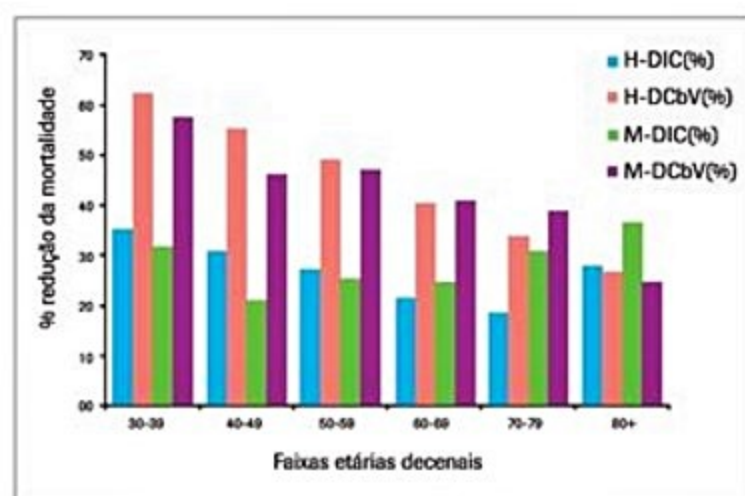



Figura 3. Percentual de redução da mortalidade por doenças isquêmicas do coração (DIC) e doenças cerebrovasculares (DCbV) por faixas etárias decenais em homens (H) e mulheres (M).

lo do que no Brasil, e por DCbV, a redução foi expressiva e praticamente semelhante em São Paulo e no Brasil. A redução das taxas de óbito por DIC foi praticamente constante para todas as faixas etárias decenais a partir de 30 anos. Para a mortalidade por DCbV, as faixas etárias mais jovens foram as que mais se beneficiaram. Contudo, as taxas de morte por DCV continuam maiores que as dos países mais desenvolvidos. Em atualização recente da American Heart Association e com dados da Organização Mundial da Saúde do projeto MONICA (*Multinational MONItoring of trends and determinants in CArdiovascular disease*), o Brasil tem a 6ª maior mortalidade por DCV em homens e mulheres dentre 32 países da Europa, Ásia, Australásia e Américas. A análise isolada das DCbV coloca o Brasil em um incômodo 5º lugar atrás somente de quatro países do leste europeu[5] (Tabela 2).

As DCV são as principais causas de morte no Brasil e é nítida a tendência de queda da mortalidade por essas doenças. Mesmo assim, em comparação com outros países, a mortalidade por DCV no Brasil é ainda uma das maiores do mundo com valores próximos aos países do leste europeu. Portanto, a intensificação da prevenção dessas doenças tem o potencial de acentuar significativamente a recente queda da mortalidade observada na população brasileira. Desde 1980, no Brasil, a taxa de morte por DIC em homens e mulheres mantém-se inalterada. Porém, nas regiões mais economicamente desenvolvidas do país, por exemplo, na região metropolitana de São Paulo, observa-se uma maior tendência da mortalidade por DIC nos homens comparados às mulheres. Em relação às DCbV, a tendência de aumento das taxas de óbito nos homens comparado às mulheres ocorre não somente na re-

Tabela 2. Taxas de mortalidade segundo a American Heart Association

Países	CVD	CHD	AVC	Total
Homens, 35-74 anos de idade				
Rússia (2010)	1.173,3	654,8	299,2	2.400,7
Ucrânia (2011)	1080	732,9	220,8	2.077,2
Romênia (2010)	657,9	268,2	195,9	1.548,4
Hungria (2011)	564,8	302,6	108,6	1.539,3
República Checa (2011)	374	200,2	55,6	1.027,4
Brasil (2010)	347,7	134,5	95,8	1.143,9
Cuba (2010)	347,5	175,4	80,1	9.57,5
Argentina (2010)	305,6	88,8	62,9	1.062,8
Finlândia (2011)	261	153,9	39,6	772,7
Estados Unidos (2010)	239,9	135,8	28,4	822
México (2010)	224,1	130,9	46	1.022,6
Chile (2009)	220,5	91,7	63,4	864,6
Irlanda (2009)	210	140,6	29,2	701,3
Alemanha (2011)	197,6	97,7	27,8	729,4
Reino Unido (2010)	197,5	121,1	29,8	673,6
Nova Zelândia (2009)	184,4	121,1	26,5	605,2
Áustria (2011)	182,4	108,9	23,7	700,6
Bélgica (2009)	181,2	79,9	30,8	758,4
Suécia (2010)	165,1	93,1	26,3	556,1
Canadá (2009)	154,4	101,9	19,2	607,9
Espanha (2010)	149,6	69,8	28,1	668,3
Portugal (2011)	148,1	55	53,7	777,7
Dinamarca (2011)	146	62	29,1	722
Itália (2010)	145,6	68,4	27,8	585,1
Japão (2011)	142,7	47	49	611,5
Noruega (2011)	139	76	25	577,6
Holanda (2011)	136,8	53,1	21,9	586,6
França (2009)	133,8	51	24,3	750,1
Suíça (2010)	131,6	67,7	16,3	538,1
Australia (2011)	126,1	76,9	18,7	530,3
Coreia do Sul (2011)	123,4	36,5	54,7	736,3
Israel (2010)	121,5	60,6	24	580,4
Mulheres, 35-74 anos de idade				
Ucrânia (2011)	475,2	313,3	119,7	844,4
Rússia (2010)	466	226,3	155	915,7
Romênia (2010)	312,2	105,8	111,4	692,3
Hungria (2011)	223,5	105,4	52,1	692
Cuba (2010)	209,2	90,1	61	613,8
Brasil (2010)	205,1	63,9	63	638,9

continua

Tabela 2. Taxas de mortalidade segundo a American Heart Association (*continuação*)

Países	CVD	CHD	AVC	Total
Mulheres, 35-74 anos de idade				
República Checa (2011)	149	63,6	30,1	483,3
Argentina (2010)	139,7	28,4	35,5	574,3
México (2010)	137	59,6	36	638,8
Estados Unidos (2010)	119,6	53	21,6	520,3
Chile (2009)	103,5	29,5	37,4	455
Irlanda (2009)	86,8	40,9	21,9	419,8
Reino Unido (2010)	84,7	36,8	21,6	431,5
Alemanha (2011)	81,6	28,2	17,2	393
Bélgica (2009)	80	24,7	20,5	422,3
Nova Zelândia (2009)	79,9	35,4	23	410
Finlândia (2011)	74,8	31,4	20,8	358,6
Áustria (2011)	69,7	32	14,4	361,3
Suécia (2010)	67,8	31,1	16,2	357,1
Portugal (2011)	66,6	16,5	29	343,2
Canadá (2009)	65,9	33,1	14.5	388,1
Holanda (2011)	65,9	18	16,7	408,8
Dinamarca (2011)	64,6	18,3	20,7	462,9
Itália (2010)	58,3	18,4	16,1	308,6
Coreia do Sul (2011)	55,5	11,6	28,5	288,6
Japão (2011)	53,5	12,6	21,6	284,3
Noruega (2011)	53,4	20,2	15,8	355,5
Espanha (2010)	53,4	16,2	14,6	283,2
Austrália (2011)	52,3	21,6	13,5	318,3
Israel (2010)	51,6	16,8	14,5	349,7
Suíça (2010)	49,3	19,4	11,1	308,9
França (2009)	48,2	10,9	13,8	

Fonte: American Heart Association, 2013[5].

gião metropolitana de São Paulo, mas também no Brasil. Da mesma forma, foi detectado uma tendência de aumento na proporção das taxas de óbito por DIC em relação às DCbV, sugerindo uma maior intensidade de redução das taxas de óbito por DCbV no Brasil[6]. Esses resultados apontam para a necessidade da ampliação e intensificação no controle dos fatores de risco para as DCV. Os êxitos obtidos pelos programas populacionais de intervenção no controle da hipertensão arterial sistêmica devem ser igualmente estendidos para os demais fatores de risco, em especial, programas de conscientização das potenciais doenças associadas ao tabagismo, dislipidemias e diabete melito.

Mortalidade por DCV no mundo

As doenças não comunicáveis são as principais causas de morte no mundo. Destas, as DCV são as mais importantes causas de morte no mundo com exceção da região subsaariana da África. Globalmente, as DIC e DCbV figuram entre as principais causas de morte alternando ocasionalmente em importância com as doenças respiratórias[7,8]. Nos países desenvolvidos, por exemplo, Estados Unidos, Canadá, e países do oeste europeu, apesar das doenças cardiovasculares serem as mais importantes causas de morte, observa-se desde os anos 70 uma constante tendência de queda da mortalidade. Nos Estados Unidos, entre os anos de 2000 e 2010, observou-se uma redução de 28,6% nas mortes por DCV, de 36% nas DIC e de 32,9% nas DCbV[5]. Em 2010, as DCV foram a principal causa de morte nos Estados Unidos em homens e mulheres sendo que a mortalidade por DIC foi quase 5 vezes maior que as DCbV. No entanto, nos Estados Unidos a população na faixa etária entre 45 a 84 anos, morreu mais por neoplasias malignas do que por DIC. Na população com ≥ 85 anos de idade, a mortalidade por DIC voltou a ser a mais importante e foi quase 3 vezes maior que as neoplasias malignas[9]. Nos países desenvolvidos, o melhor controle dos fatores de risco foi determinante na redução da mortalidade por DCV[10,11]. Nos países em desenvolvimento, o impacto da mortalidade por DCV é maior que nos países desenvolvidos. Constata-se também maior participação das DCbV que DIC no total de mortes por DCV. Países do leste europeu, em particular Rússia, Ucrânia, Romênia e Hungria, são os primeiros da lista do projeto MONICA para mortalidade por DCV. Em relação à América Latina, observou-se também na maioria dos países redução na mortalidade por DCV e, também, uma associação entre países com menor renda populacional e maior mortalidade por DCV[12]. O aumento da expectativa de vida, redução da mortalidade infantil e por doenças infecciosas são as principais hipóteses para o aumento na mortalidade por DCV nesses países.

Referências bibliográficas

1. Mansur AP, Lopes AI, Favarato D, Avakian SD, César LA, Ramires JAF. Transição epidemiológica da mortalidade por doenças circulatórias no Brasil. Arq Bras Cardiol. 2009;93(5):506-10.
2. Mansur AP, Souza MFM, Favarato D, Avakian SD, César LAM, Aldrigui JM, Ramires JAF. Stroke and ischemic heart disease mortality trends in Brazil from 1979 to 1996. Neuroepidemiology. 2003;22(3):179-83.
3. Souza MFM, Alencar AP, Malta DC, Moura L, Mansur AP. Análise de séries temporais da mortalidade por doenças isquêmicas do coração e cerebrovasculares, nas cinco regiões do Brasil, no período de 1981 a 2001. Arq Bras Cardiol. 2006;87(6):735-40.
4. Mansur AP, Favarato D. Mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil e na região metropolitana de São Paulo: atualização 2011. Arq Bras Cardiol. 2012;99(2):755-61.
5. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics: 2014 Update. Circulation. 2013;129:e28-e292.
6. Mansur AP, Favarato D, Avakian SD, Ramires JAF. Trends in ischemic heart disease and stroke death ratios in brazilian women and men. Clinics (Sao Paulo). 2010;65(11):1143-7.
7. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380:2095-128.
8. Hunter DJ, Reddy KS. Noncommunicable diseases. N Engl J Med. 2013;369:1336-43.
9. Heron M. Deaths: leading causes for 2010. National Vital Statistics Reports. 2013; 62(6).
10. Young F, Capewell S, Ford ES, Critchley JA. Coronary mortality declines in the U.S. between 1980 and 2000 quantifying the contributions from primary and secondary prevention. Am J Prev Med. 2010;39:228-34.
11. Yang Q, Cogswell ME, Flanders WD, Hong Y, Zhang Z, Loustalot F, Gillespie C, Merritt R, Hu FB. Trends in cardiovascular health metrics and associations with all-cause and CVD mortality among US adults. JAMA. 2012;307:1273-83.
12. Souza MFM, Gawryszewski VP, Orduñez P, Sanhueza A, Espinal MA. Cardiovascular disease mortality in the Americas: current trends and disparities. Heart. 2012;98:1207-12.

2 Semiologia Cardiovascular

Tarso Augusto Duenhas Accorsi
Flávio Tarasoutchi

SUMÁRIO

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) apresentam alta incidência e prevalência e cursam com grande morbidade e mortalidade em todas as sociedades do mundo. As DCV atingem principalmente adultos, tanto em idade laborativa, quanto mais idosos, com grande custo social e são, habitualmente, a principal causa de morte de homens e mulheres acima de 45 anos. Mas também há DCV congênitas e com instalação durante infância/adolescência, com impacto dramático na qualidade e/ou expectativa de vida, além de todas as implicações psicológicas e sociais de doença nessa faixa etária.

Apesar dos incríveis avanços tecnológicos que auxiliam o diagnóstico precoce, a compreensão e acompanhamento dessas doenças, principalmente na área de diagnósticos por imagem, a semiologia cardiovascular é insubstituível:

- Ainda é a base para formação das hipóteses diagnósticas para as diversas cardiopatias.
- É fundamental para estabelecimento de gravidade, evolução e prognóstico de várias doenças.

- É fundamental para interpretação dos resultados dos exames complementares feitos.
- É parte importante do relacionamento médico-paciente.
- Extremamente custo-efetiva, que a cada dia torna-se mais relevante com os custos inerentes à prática médica atual.

A semiologia médica (do grego: *semeion*, sinal + *logos*, estudo) é a parte da medicina relacionada ao estudo dos sinais e sintomas das doenças. Sintoma pode ser descrito como toda alteração subjetiva descrita pelo paciente. Sinal é toda alteração objetiva percebida por um dos sentidos do examinador. Portanto, semiologia cardiovascular será toda estratégia, baseada na compreensão dos sintomas e exame dos sinais, que levará ao diagnóstico ou não de alguma doença ou alteração relacionada ao coração e à circulação.

A anamnese (do grego: *ana*, trazer de novo + *mnesis*, memória) – entrevista realizada com o paciente – é o ponto de partida da semiologia. A entrevista dos sintomas cardiovasculares, pela ampla possibilidade de diagnósticos diferenciais, é difícil. Quando cuidadosa, paciente e minuciosa é responsável por cerca de dois terços de todos os diagnósticos médicos. Os principais sintomas referidos na prática diária estão relatados no Quadro 1.

Algumas alterações por vezes comportam-se como sinais, ou sintomas, ou ambos, como pode ser o caso da dispneia e do edema.

O exame físico, com análise de diversos sinais, complementa a semiologia tornando-a responsável por cerca de 90% de todos os diagnósticos realizados. Sem dúvida, as informações possíveis de serem obtidas pela ausculta cardíaca, principalmente em relação à anatomia e fisiologia, são fascinantes. Porém é possível encontrar uma série de informações valiosas, antes da utilização do estetoscópio no tórax, oriundas da avaliação do pulso arterial e venoso, pressão arterial, perfusão periférica, extremidades, caixa torácica, *ictus cordis* e impulsões cardíacas, entre outros (Quadro 2).

Quadro 1. Principais sintomas relacionados à semiologia cardiovascular

Dor torácica	Palpitações
Dispneia	Edema
Cansaço	Déficit neurológico agudo
Síncope	

Quadro 2. Exame físico mínimo necessário além da ausculta do tórax, para uma boa avaliação cardiovascular

Avaliação do nível de consciência	Pulso venoso
Fácies	Pulso
Pele	Pressão arterial
Esforço respiratório	Análise da caixa torácica
Extremidades	*Ictus cordis*
Abdome	Impulsões cardíacas

Este capítulo aborda as principais alterações possíveis de serem encontradas na anamnese e ao exame físico em pessoas com cardiopatias, com as orientações adequadas para uma avaliação correta e significados delas.

Início da avaliação

Excelência na obtenção dos dados

Independentemente do local em que o paciente será avaliado e da situação clínica, é importante uma série de cuidados para manutenção da integridade e conforto do paciente, higiene e um raciocínio e sequência de avaliação que permita conclusões corretas e objetivas.

Recomenda-se:

- Fazer a anamnese minuciosa (ouça com calma tudo o que o paciente tem a dizer, evite interrupções frequentes, não induza descrições padrões dos sintomas, detalhe todo sintoma, siga o roteiro padrão que questionamentos – que é a forma mais organizada de se obter informações relevantes e organizá-las – disponível ao final do capítulo).
- Preparar o ambiente para o que o paciente sinta-se confortável e sem constrangimento.
- Manter o menor número de pessoas no recinto, sempre com anuência do paciente para aqueles que participarão da avaliação.
- Higienizar as mãos com água e sabão ou álcool gel antes e depois do exame.
- Utilizar luvas caso haja possibilidade de contato com sangue ou secreções corpóreas.
- Informar o paciente o que está examinando e quais os próximos passos.
- Evitar mudanças frequentes de posição ou decúbito, avaliando a maioria dos dados possíveis numa mesma posição.
- Despir o paciente progressivamente conforme áreas a serem examinadas, vestindo-o novamente ao término da avaliação.
- Iniciar exame sempre pela periferia, por último avaliação da caixa torácica.
- Na caixa torácica, sempre seguir a sequência: inspeção, palpação e ausculta.
- Na presença de sopro, sempre raciocinar analisando primeiro B1, depois os achados na sístole, B2 e por fim achados na diástole.

Também destaca-se:

- A anamnese e o exame físico não são pontuais e necessariamente sequenciais, podem e devem ser refeitos e complementados com frequência.
- Em emergência, a anamnese torna-se objetiva e focada, frequentemente feita concomitantemente ao exame físico e exames complementares.
- Da mesma forma que é frequente os profissionais de saúde carregarem consigo (em papel e/ou em aparelhos eletrônicos) ou consultarem na internet informações

referentes a doenças e tratamentos, é fundamental tornar hábito essa mesma consulta para dados de anamnese e exame físico, pela relevância do tema.

Raciocínio clínico

Conforme destacado na introdução do capítulo, a semiologia tem papel fundamental na prática médica diária. Uma vez obtidos os dados, ressalta-se os seguintes aspectos na avaliação:

- Em geral, um determinado achado de exame físico é específico para sua respectiva causa, isto é, a presença de um sinal implica a presença da doença subjacente.
- Mas a sensibilidade do exame físico é baixa, portanto não encontrar uma alteração não implica afastar uma causa possível.
- A anamnese tem papel fundamental no diagnóstico de insuficiência coronária (ICo), seja crônica ou aguda, com acurácia muito maior que o exame físico e até de alguns exames complementares feitos ao repouso como eletrocardiograma e ecodopplercardiograma.
- A anamnese também é o principal recurso utilizado para estadiar o grau de limitação funcional (classe funcional) em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) e com ICo crônica.
- Em pacientes que apresentaram síncope, a anamnese também é o principal recurso diagnóstico da síndrome e da etiologia.
- Na maioria dos pacientes avaliados, o foco do exame físico será procurar sinais compatíveis com IC, que pode ser via final de manifestação das mais diversas situações (miocardiopatias, valvopatias, ICo, arritmias, tromboembolismo pulmonar, pericardiopatias, entre outras).
- Em emergência, é fundamental o exame físico para diagnóstico de IC e, quando confirmada essa síndrome, avaliação do perfil hemodinâmico do paciente que implicará medidas terapêuticas e impressão prognóstica.
- O mesmo raciocínio feito em emergência para procurar de sinais de IC pode ser extrapolado para todo paciente em avaliação não emergencial.
- A IC é classificada em estágios, e os estágios A e B (situações em que o paciente não apresenta sintomas) podem ser suspeitados pela presença de alterações do exame físico.
- Cardiopatias congênitas e valvopatias são os exemplos mais marcantes de como a avaliação clínica pode fazer diagnóstico em pessoas assintomáticas e, naquelas com manifestações de IC o exame físico infere o diagnóstico anatômico e por vezes etiológico.

Transcrição da semiologia

Para documentação em prontuário (seja em papel ou eletrônico), recomenda-se:

- Citar dados positivos na anamnese, mas também negar dados não presentes após questionamento – dando ênfase que foi perguntado e está ausente.
- Descrever achados positivos de exame físico de forma que fique claro o raciocínio feito. Por exemplo, paciente com insuficiência cardíaca manifesta, descrever o exame físico com parâmetros analisados de perfusão, depois congestão relativa à IC de ventrículo direito, depois congestão relativa à IC de ventrículo esquerdo. E não simplesmente descrever achados progressivamente da cabeça aos pés ou por regiões do corpo. Mesmo raciocínio quando há a presença de sopro, com dados descritos (periferia, inspeção, palpação e ausculta) relevantes para a impressão diagnóstica.

Anamnese

Dor torácica

A dor torácica – principalmente quando de localização precordial – é um sintoma comumente associado à doença cardiovascular e constitui, por sua valorização pelo paciente, queixa frequente de procura à atenção médica. O detalhamento das características da dor precordial, por meio de um raciocínio fisiopatológico, permite uma diferenciação que deve inicialmente discriminar entre origem cardíaca, sobretudo a angina pectoris ou angina de peito (mas também alterações de aorta e pericárdio) e origem não cardíaca (oriundas de tecidos da parede torácica – pele, articulações costocondrais, músculos torácicos, coluna vertebral ou nervos, além dos pulmões, pleuras, esôfago e de órgãos subdiafragmáticos, como o estômago, vesícula biliar, duodeno e pâncreas) descritos na Figura 1.

Durante anamnese sobre dor precordial, devemos caracterizar tipo, localização e irradiação, intensidade, fatores precipitantes, fatores de melhora e piora, duração, padrão de recorrência e sintomas associados (sudorese, náuseas ou vômitos). É importante estarmos atentos à mímica do paciente, e o gesto de fechar a mão sobre o tórax enquanto ele descreve a dor é altamente sugestivo de dor precordial de origem isquêmica (sinal de Levine).

- Localização: orientar o paciente a apontar o local da dor para melhor precisão. Nas ocasiões em que o paciente consegue apontar precisamente o local da dor com o dedo, e a região do desconforto é bastante pequena, devemos pensar em dor de origem osteomuscular. A dor cardíaca é geralmente indicada com a mão esfregando o peito, ou com o punho cerrado, indicando uma região grande e imprecisa.
- Irradiação: tentar limitar a distribuição da irradiação, principalmente em relação ao território próprio para a dor de origem cardíaca. Uma dor que inclua a cicatriz umbilical e se irradia para baixo não é de origem cardíaca. Dor na região cervical, que inclua a face acima da mandíbula ou o couro cabeludo, não é de origem cardíaca. A irradiação típica está indicada na Figura 2.
- Tipo: a opressão, queimação ou o mal-estar torácico mal definido são típicos da doença coronária. Pontadas e fisgadas, apesar de serem mais inespecíficas, também podem representar doença coronária. A dor pontual,

- Dor torácica
  - Cardíaca
    - Isquêmica
      - Angina estável
      - Angina instável
      - Infarto agudo do miocárdio
    - Não isquêmica
      - Pericardite
      - Valvular
      - Dissecção aguda da aorta
  - Não cardíaca
    - Gastroesofagiana
      - Refluxo gastroesofagiano
      - Espasmo esofagiano
      - Úlcera péptica
    - Não gastroesofagiana
      - Pneumotórax
      - Embolia pulmonar
      - Músculo-esquelética
      - Psicoemocional

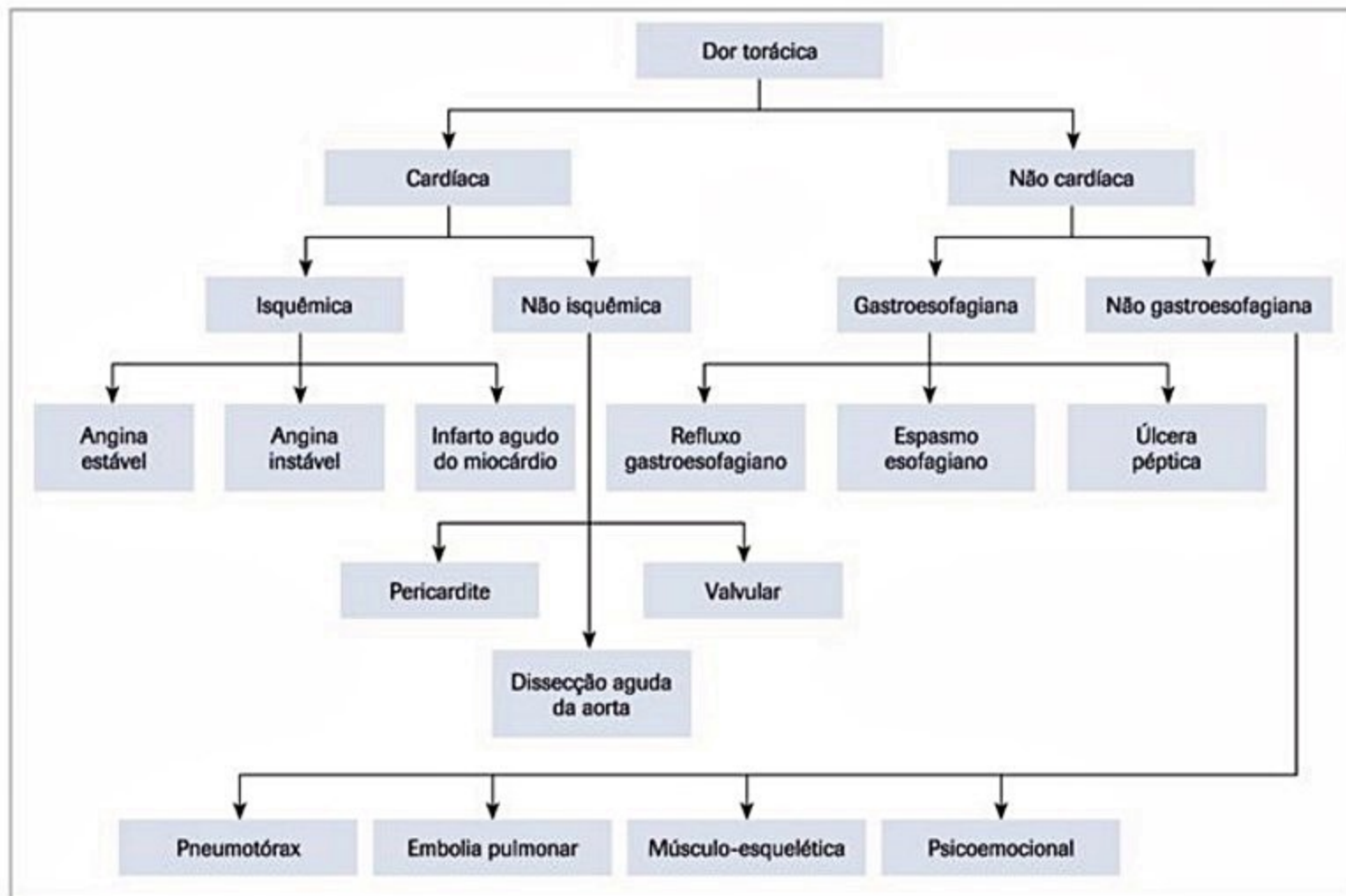



Figura 1. Diagnóstico diferencial de dor torácica.

Figura 2. Sinal de Levine e possíveis locais de irradiação da dor anginosa.

bem localizada, súbita e de curtíssima duração (segundos), não se relaciona com doença coronária.

▪ Fatores precipitantes: pesquisar sempre se existe ou não relação com o esforço. O fato de a dor ocorrer com o esforço não impede que ela surja também em repouso, devendo ser questionado também de forma precisa se ela ocorre dessa forma. O infarto e a angina instável ocorrem geralmente com o paciente em repouso. A angina estável tem relação direta com determinado grau de esforço.

▪ Fatores de piora: a dieta, movimentos dos braços e palpação do local da dor, devem ser pesquisados para haver correlação com causas não cardiovasculares.

▪ Fatores de melhora: o repouso e o uso de nitratos gerando alívio da dor são sugestivos de dor anginosa. Vale lembrar que a dor de origem esofágica pode melhorar com nitrato.

▪ Início e duração: a dor típica da angina estável é de início relacionado com esforço, piorando de forma progressiva, durando cerca de 5 a 10 minutos, geralmente não menos de 2 e não mais que 20 minutos. A dor prolongada, maior que 30 minutos se for de origem cardíaca se relaciona com infarto do miocárdio. A dor com horas de duração não é provável que seja de fato uma dor anginosa caso não se comprove o infarto e a dor lancinante súbita fala a favor de dissecção aórtica.

▪ Sintomas acompanhantes: a sudorese, extremidades frias, palidez cutânea, náuseas podem estar presentes na dor torácica sugestiva de síndrome coronária aguda. Indicações de crise ansiosa não devem descartar a hipótese de doença coronária até prova real em contrário, já que a dor anginosa pode desencadear o quadro ansioso.

A dor anginosa típica

O termo angina vem do grego e designa a patologia inflamatória da garganta, expressando sensação de estrangulamento. O termo *angor pectoris* (angina de peito) foi introduzido por William Heberden em 1772, o qual, apesar de sua descrição detalhada, não correlacionou esse sintoma com doença das artérias coronárias. Apesar dos avanços tecnológicos, o interrogatório adequado do paciente persiste, sendo método sensível e específico para o reconhecimento clínico da isquemia miocárdica.

A angina de peito é definida como um desconforto torácico associado à isquemia miocárdica. A dor anginosa típica é sensação desagradável, como sufocação, queimação, constrição ou aperto em região precordial, podendo também ser referida como um peso na parte central do tórax (região retroesternal). O mais comum é o paciente relatar dor opressiva ou sensação de pressão sem a menção de dor. Por ser uma dor visceral, em geral a dor precordial proveniente de isquemia miocárdica muitas vezes é de difícil localização, sendo mais difusa que localizada, sendo apontada em uma área não muito pequena, geralmente com o paciente esfregando a mão sobre o precórdio. O local mais comum é a região do esterno e hemitórax esquerdo, podendo ser irradiada para a face ulnar do braço esquerdo, dorso, mandíbula ou epigástrio.

A angina de peito clássica é desencadeada por esforço físico ou estresse emocional, sendo a manhã o período em que mais frequentemente ocorre. Exposição ao frio, refeições, vivências de medo e o ato de fumar um cigarro podem desencadear ataques de angina de peito. Um mesmo paciente pode referi-la desencadeada por diferentes esforços físicos, ora mais intensos, ora mais brandos. Frequentemente a angina pode ser acompanhada por sudorese, palidez e mal-estar. Geralmente, um episódio de angina dura 2 a 10 minutos, até um máximo de 15 minutos.

Quando um paciente relata que a dor precordial é desencadeada sempre por esforços de mesma intensidade, caracterizamos a angina estável. A mudança súbita dos fatores desencadeantes da dor, ou seja, desencadeada a esforços menores que os habituais ou ao repouso, caracteriza o quadro de angina instável, associada a importante aumento de risco. Quando há dor característica de angina do peito, mas com duração mais prolongada (em geral mais do que 15 minutos) e mais intensa, deve-se pensar no diagnóstico de infarto do miocárdio.

No infarto do miocárdio, o sintoma mais frequentemente é referido como dor do que como desconforto, e costuma ser de maior intensidade do que na angina, verificando-se maior frequência de irradiação. Nessa situação, pode-se observar outros sintomas que acompanham a dor, como náuseas, sudorese profusa, palidez, mal-estar e astenia intensa.

Por vezes, a isquemia miocárdica pode não se manifestar por dor, mas sim por equivalentes anginosos ou equivalentes isquêmicos, sintomas que são causados por isquemia miocárdica, mas que não se manifestam como dor precordial. Estes incluem a dispneia, náusea, sensação de empaxamento, indigestão (podendo ser referida pelo paciente como "gases"), tontura e diaforese.

Dor torácica em mulheres: a dor torácica anginosa é mais atípica em mulheres. Talvez por conta da maior prevalência de angina por vasoespasmo e doença microvascular, além de causas não isquêmicas. É mais frequente o relato de dor em repouso, durante o sono, ou estresse emocional.

Outras causas de origem cardiovascular

A dor da dissecção aórtica é intensa, lancinante e persistente, e geralmente se inicia na região precordial, irradiando-se progressivamente para as regiões dorsal e lombar, à medida que a dissecção aórtica progride. Essa dor pode ser semelhante àquela do infarto agudo do miocárdio, e o exame físico cuidadoso pode ajudar no diagnóstico diferencial utilizando alguns sinais como assimetria de pulsos e presença de insuficiência aórtica, e laboratoriais, como a radiografia de tórax.

Na pericardite aguda pode-se observar uma dor de intensidade variável, sem relação com esforço, de longa duração, geralmente retroesternal, que caracteristicamente piora ao decúbito e à inspiração, melhorando quando o paciente inclina o tórax para a frente. Em alguns casos a dor da pericardite cessa subitamente, o que sugere a instalação de um derrame pericárdico, situação na qual um acúmulo de fluido entre os folhetos pericárdicos diminui o atrito entre eles, assim aliviando a dor do paciente. Geralmente a pericardite ocorre após quadros virais, doenças do colágeno como lúpus eritematoso sistêmico, cardite reumática, quadros infecciosos como tuberculose ou neoplasias (geralmente metastáticas).

A dor precordial da hipertensão pulmonar pode ser idêntica àquela da angina típica, e é associada à dilatação do ventrículo direito ou das artérias pulmonares. Ao se pensar em tromboembolismo pulmonar, deve-se observar que a dor geralmente é subesternal ou próxima à região do infarto pulmonar, súbita, com piora durante a respiração e acompanhada de tosse, dispneia e hemoptise.

A dor torácica não coronária

As características a seguir são de dores não relacionadas a doença coronária:

- Dor relacionada a movimento respiratório ou dos membros superiores ou a palpação do examinador.
- Dor que não respeita a topografia da dor anginosa. Eventos dolorosos abaixo da cicatriz umbilical e superiores ao ramo da mandíbula não são relacionados a evento isquêmico coronário.
- Duração fugaz menor que 1 minuto.
- Dor pontual, com área não maior que uma polpa digital, mesmo sobre a região mamária.
- Dor prolongada, com horas de duração, sem comprovação de isquemia miocárdica por meio de dos exames complementares.

As principais causas de dor torácica de origem não cardíaca são mostradas no Quadro 3.

Quadro 3. Principais causas de dor torácica não cardíaca

Refluxo esofágico	Dor musculoesquelética
Espasmo esofágico	Dor psicogênica
Úlcera péptica	Síndrome da hiperventilação
Doença biliar	Síndrome de Da Costa
Osteoartrose da coluna vertebral	Dor pulmonar (pneumonia, pneumotórax)

A esofagite pode estar associada com dor em queimação epigástrica, e pode piorar quando o paciente se deita após refeições ou com a flexão do tronco, melhorando após o uso de antiácidos. Um desconforto subesternal ou epigástrico durante a deglutição pode ser causado por esofagite ou espasmo esofágico. A dor do espasmo esofágico pode ser ainda mais difícil de distinguir de dor anginosa, por terem características bastante semelhantes entre si, sendo interessante o fato que em ambas as condições o paciente obtém alívio da dor com o uso de nitratos. A distinção é ainda mais difícil pela frequente coexistência das duas condições, e a observação de que o refluxo gastroesofágico diminui o limiar anginoso. Outras patologias abdominais que podem desencadear dor precordial podem ser de mais fácil distinção, como a pancreatite aguda, que pode determinar dor semelhante ao infarto agudo do miocárdio, mas que geralmente vem acompanhada de história de etilismo ou doença biliar.

A dor torácica de origem osteomuscular frequentemente leva pacientes a procurarem atenção médica, pelo temor da origem cardíaca da dor. Geralmente a dor é bem localizada e o paciente aponta com o indicador para uma pequena região. É acompanhada de dor à palpação dos músculos intercostais ou articulações costocondrais, piorando à tosse ou movimentação. Nessas situações podemos reproduzir a dor do paciente palpando a região afetada, que é mais um dado que favorece origem não cardíaca da dor. A duração é mais prolongada que a dor anginosa, sendo frequente a menção que a dor tem várias horas, ou até vários dias. Deve-se pesquisar fatores ocupacionais ou alguma atividade que o paciente tenha exercido que determine excesso de trabalho da musculatura da cintura escapular. A dor torácica acompanhada de costocondrite (síndrome de Tietze) é uma variante desse grupo que se caracteriza por intensa dor à palpação das articulações costocondrais.

A ansiedade é causa frequente de dor torácica não cardíaca, condição chamada de síndrome de Da Costa ou astenia neurocirculatória. A dor é geralmente localizada no ápice, sendo persistente, com horas de duração, acompanhada de episódios de pontadas ou agulhadas em região apical e inframamária, com duração de 1 a 2 segundos. Da Costa era médico do exército americano, e notou que durante a convocação de jovens recrutas para a Guerra de Secessão (1861 a 1865), muitos apresentavam ansiedade e relatavam "agulhadas" no tórax. Ocorre sem relação com exercícios e pode estar associada a palpitações, hiperventilação, parestesias em região perioral e extremidades, dispneia, fraqueza generalizada e história de ataques de pânico ou relato de instabilidade emocional ou depressão. A dor pode melhorar com analgésicos comuns ou com medidas gerais, como repouso, benzodiazepínicos ou placebos. A hiperventilação característica dessas crises de ansiedade pode determinar dores musculares, contribuindo para piorar o quadro.

Em outras situações, é importante a sequência de aparecimento dos sintomas. Em casos de herpes zoster, a manifestação inicial pode ser de dor torácica intensa, em geral restrita a um dermátomo, a qual precede o quadro cutâneo característico de hiperemia e vesículas. Dessa forma, há algumas situações em que o diagnóstico é imediato e outras em que o médico necessita esperar a evolução da doença para chegar ao diagnóstico.

A dor de origem pulmonar também entra no diagnóstico diferencial de dor torácica. Quadros pulmonares (como pneumonias) e primários da pleura podem gerar dores pleuríticas, que em geral são bem localizadas, descritas como em facada, e guardam relação com a inspiração e a tosse.

Dispneia

A dispneia é definida pela American Thoracic Society (com concordância de várias sociedades médicas do mundo) como uma experiência subjetiva do desconforto respiratório, composta de sensações distintas e intensidade variável. E essa experiência decorre da interação entre múltiplos fatores fisiológicos, psicológicos, sociais e ambientais e pode induzir respostas fisiológicas e comportamentais individualizadas. Destaca-se, então, que se trata de sintoma cuja manifestação pelos pacientes é extremamente variável. De forma prática: uma mesma doença pode manifestar-se com dispneia com características diferentes, assim como pacientes com mesma manifestação de respiração desconfortável podem ter causas completamente distintas para esse sintoma. A dispneia é também um sinal em avaliação clínica, tendo em vista a possibilidade de pacientes não se queixarem objetivamente de tal desconforto, mas que a avaliação a beira leito evidencia função respiratória inadequada.

Tendo em vista a definição abrangente de dispneia, com múltiplos determinantes para sua ocorrência, não é de se estranhar a ausência de definição precisa para classificar a dispneia em aguda ou crônica. Essa diferenciação é importante porque as causas da dispneia em cada grupo são bastante distintas.

A dispneia crônica é aquela referida habitualmente há meses a anos, geralmente avaliada de forma eletiva e na maioria das vezes consequente a uma (ou mais) das seguintes causas:

- Insuficiência cardíaca (IC).
- Asma.
- Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).
- Doença pulmonar intersticial.
- Obesidade/descondicionamento físico.

Obviamente, várias outras doenças podem manifestar-se com desconforto respiratório crônico, porém com prevalência baixa, como: neoplasias, doenças inflamatórias sistêmicas, anemias, anormalidades de caixa torácica, doenças neuromusculares, distúrbios psiquiátricos, entre tantas outras.

Pode-se classificar a dispneia crônica em estágios, de acordo com o esforço necessário para desencadeá-la. Várias sociedades médicas propuseram "classes funcionais" para caracterizar melhor o grau de dispneia. O método mais utilizado e extrapolado para outras situações clínicas é o proposto pela New York Heart Association (NYHA), em 1994, para pacientes com IC. Lee Goldman publicou uma escala específica de atividade para mensurar de forma mais objetiva a dispneia. A classificação funcional da NYHA (Quadro 4), seguida da escala específica é:

I – Pacientes com doença cardíaca, mas sem apresentar limitações durante atividade física. Atividade física usual, habitual não provoca fadiga indevida, palpitação, dispneia ou dor anginosa. Os pacientes podem realizar qualquer atividade que exija ≥ 7 equivalentes metabólicos, como carregar cerca de 10 kg até oito passos; fazer trabalho ao ar livre; fazer atividades recreativas/esportivas.

II – Pacientes com doença cardíaca resultando em limitação leve da atividade física. Eles são confortáveis ao repouso, porém atividade física habitual resulta em fadiga, palpitação, dispneia ou dor anginosa. Os pacientes podem realizar qualquer atividade que exija ≤ 5 equivalentes metabólicos, por exemplo, ter relações sexuais sem interrupção do ato, jardinagem, andar de patins/bicicleta, dançar levemente, andar lentamente; mas não conseguem executar até a conclusão atividades exigindo ≥ 7 equivalentes metabólicos.

III – Pacientes com doença cardíaca resultando em limitação acentuada da atividade física. Eles são confortáveis ao repouso, mas atividade física menores que as habituais provoca fadiga, palpitação, dispneia ou dor anginosa. Os pacientes podem realizar a realização de qualquer atividade que exija ≤ 2 equivalentes metabólicos, por exemplo, tomar banho sem interrupção, arrumar a cama, limpar janelas, andar a cerca de 3 km/h, vestir-se sem interrupção, mas não conseguem concluir quaisquer atividades requerendo > 5 equivalentes metabólicos.

IV – Paciente com doença cardíaca resultando em incapacidade para realizar qualquer atividade física sem desconforto. Sintomas de insuficiência cardíaca ou de insuficiência coronária podem estar presente mesmo em repouso. Se alguma atividade física é realizada, o desconforto piora. Os pacientes não podem executar atividades que exigem > 2 equivalentes metabólicos. Não pode realizar as atividades listadas acima (atividade específica da classe III).

Na insuficiência cardíaca a dispneia é em grande parte originária da hipertensão venocapilar pulmonar e geralmente é desencadeada quando o paciente realiza esforço físico. A escala de NYHA usada para medir a gravidade de pacientes com insuficiência cardíaca toma como referência a tolerância do paciente a esforços, o que mostra a importância dessa avaliação. Como vemos no Quadro 4, a escala se baseia em um contínuo, desde o paciente em classe funcional I, assintomático, até o outro extremo, o paciente em classe funcional IV, que tem dispneia de repouso. Essa classificação tem importância para otimização do tratamento medicamentoso/comportamental, ponderar estratégias intervencionistas e inferir prognóstico.

A caracterização de dispneia a esforços habituais depende de cada caso, variando conforme a atividade física habitual do paciente. A dispneia originária de IC intensifica-se ao decúbito, pelo aumento da pressão hidrostática no território pulmonar, melhorando na posição sentada ou em pé. Essa intolerância ao decúbito é chamada de ortopneia, e leva o paciente a usar vários travesseiros para dormir, pois sente alívio desse sintoma em decúbito elevado. A ortopneia é sintoma que pode ser comprovado durante o exame clínico – se quando examinarmos o paciente em decúbito dorsal, sem elevação da cabeceira, este referir desconforto, intolerância ou solicitar que se eleve a cabeceira, teremos a confirmação objetiva da ortopneia. Deve-se lembrar que doenças pulmonares também podem causar esse sintoma, pois a posição sentada ou em pé favorece a mecânica respiratória, e assim facilita a respiração. Também em pacientes com IC pode-se observar a dispneia paroxística noturna, que é causada por uma sobrecarga volêmica resultante da reabsorção dos edemas gravitacionais. Nela o paciente acorda depois de 2 a 4 horas de sono referindo tosse, sibilos, dispneia e sudorese. Muitas vezes o paciente relata que acorda assustado ou tem um sonho ruim antes de acordar. Característico desse quadro é que o sintoma melhora se o paciente se sentar ou sair da cama, geralmente após 15 a 30 minutos – muitos referem ter que andar ou ficar em pé para obter o alívio do sintoma. Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica ou asma brônquica também podem acordar com sintomas de dispneia intensa, mas estes obtêm alívio da dispneia com a expectoração, no caso de pacientes hipersecretores, ou após uso de medicação específica, no caso de asmáticos. É importante notar que o paciente para apresentar dispneia paroxística noturna tem que ter necessariamente edema periférico. Recentemente descreveu-se a bendopneia (nome derivado da língua inglesa, de *bend over*), caracterizada pela dispneia ao se abaixar, com flexão do tronco para a frente (como se fosse pegar algo no chão ou amarrar sapatos). Essa variante da dispneia é justificada pelo aumento da pressão atrial na posição citada e é específica de IC.

Quadro 4. Classificação da dispneia na IC

Classes funcionais da NYHA
CF I – Portador de lesão, assintomático
CF II – Dispneia a esforços acima do habitual
CF III – Dispneia a esforços habituais
CF IV – Sintomatologia em repouso (dispneia ao repouso)

Alguns quadros de dispneia acompanhados de sibilos ou referidos pelo paciente como "chiados" podem refletir doença pulmonar obstrutiva, como a asma brônquica, ou uma insuficiência cardíaca levando a broncoconstrição por edema pulmonar, a assim chamada asma cardíaca.

A dispneia aguda é interpretada como aquela de instalação de minutos a horas, frequentemente avaliada em unidade pronto atendimento (UPA) e pode ser manifestação de doença com ameaça à vida em curto prazo. Múltiplas são as causas para essa situação, que serão exploradas ao longo do capítulo. Muitos pacientes com dispneia aguda apresentam exacerbação de doença crônica de base, e a procura à emergência é por apresentarem-se em classe funcional NYHA III/IV. Dispneia como sintoma novo para o indivíduo pode ser classificada de um a dez (1-10), sendo que:

1 – Discretamente perceptível.
3 – Leve.
5 – Moderada.
7 – Moderada/intensa.
9 – Muito intensa.
10 – Pânico/desconforto máximo.

Sinonímia

Apesar de os pacientes frequentemente utilizarem o termo falta de ar para referirem a dispneia, vários outros descritores são mencionados, entre eles:

- Aperto no peito.
- Esforço para respiração.
- Sufocação.
- Respiração pesada.
- Dificuldade para o ar sair.
- Ofegância.
- Cansaço.
- Respiração ineficaz/inadequada.
- Fome de ar.
- Incapacidade de respirar fundo.

Há décadas, alguns questionários foram propostos e testados na tentativa de facilitar o diagnóstico da causa da dispneia. Nenhum descritor citado acima apresenta alta sensibilidade e especificidade para determinada causa, não sendo possível confirmar ou excluir diagnóstico apenas com anamnese. Mas alguns termos estão associados de forma mais significativa a algumas situações, como:

- IC: falta de ar, sufocação.
- Descondicionamento/obesidade: respiração pesada.
- DPOC: respiração ineficaz/inadequada; esforço para respiração; incapacidade de respirar fundo.
- Asma: aperto no peito; esforço para respiração; falta de ar.
- Insuficiência coronária: dor no peito.

Destaca-se que o sintoma fraqueza (incapacidade de sustentar certos esforços) está mais relacionado a doenças sistêmicas inflamatórias, neoplásicas, hematológicas, neurológicas e psiquiátricas do que com as causas habituais de dispneia. É frequente os pacientes referirem cansaço como expressão para fraqueza. Obviamente, algumas situações, classicamente a IC com baixo débito pode justificar cansaço e dispneia.

Causas de dispneia aguda

Existem dezenas de situações clínicas que podem cursar com dispneia aguda (Quadro 5). Do ponto de vista didático e para facilitar o diagnóstico a beira leito, divide-se as causas de dispneia em grandes grupos, cada um com peculiaridades e subdivisões, mas com grandes características em comum, que irão direcionar anamnese, exame físico e exames complementares.

Conforme visto, o desenvolvimento súbito de dispneia sugere diagnósticos como pneumotórax, embolia pulmonar, edema pulmonar agudo ou obstrução brônquica, ao passo que história de dispneia com piora progressiva sugere IC ou pneumopatia crônica. Dispneia de repouso pode ocorrer no edema pulmonar, embolia de pulmão e pneumotórax.

Também pode-se observar o desenvolvimento súbito de dispneia na posição sentada e que melhora ao decúbito, por mecanismo valvular causado por mixoma de átrio esquerdo (tumor cardíaco primário) ou trombo pediculado intracardíaco, com obstrução intermitente do orifício mitral. Dispneia que melhora na posição de cócoras, na qual aumenta-se o fluxo pulmonar, é mais comumente causada pela tetralogia de Fallot ou doença equivalente.

Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) podem apresentar o ritmo respiratório de Cheyne-Stokes (ciclopneia, de Letamendi). Nesse caso desempenha o papel principal uma diminuição da excitabilidade do centro respiratório. Essa diminuição pode ser determinada tanto hipoxemicamente (em afecções vasculares do encéfalo) como medicamentosamente (uso de morfina). De fato, devem participar primordialmente fatores locais cerebrais; isso explicaria o fato de que a respiração de Cheyne-Stokes praticamente nunca é observada em lesões valvulares, mas surge com grande preferência na insuficiência cardíaca da HAS e na miocardiopatia isquêmica, as quais estão associadas com o comprometimento vascular generalizado.

Palpitação

Palpitação é definida como a sensação desconfortável do batimento cardíaco. É um sintoma bastante frequente (chega a ser até 16% das queixas referidas a um cardiologista) e muitas vezes representa uma condição benigna, mas potencialmente pode ser consequente a uma arritmia grave, com ameaça a vida.

Diversas manifestações são descritas, sendo as mais comuns na forma de: batimento forte, batimento rápido, chacoalhada do coração e batimento irregular. Porém, qualquer forma de batimento considerado desconfortável para o paciente deve ser valorizada, mesmo que não tenha as características descritas anteriormente.

Várias causas podem cursar com palpitações, conforme Quadro 6.

Quadro 5. Causas de dispneia aguda

Diagnósticos diferenciais de dispneia aguda			
Cardíaca	IC manifesta de início recente	EAP	SCA Crise hipertensiva Arritmia Valvopatia aguda
		SCA Miocardite Tamponamento cardíaco Alto débito	
	IC crônica exacerbada	Várias causas de exacerbação	
Pulmonar	Exacerbação de doença de via aérea	Asma DPOC	
	Inflamação pulmonar	Pneumonia SARA	
	Pneumotórax		
	TEP		
	Contusão pulmonar		
	Hemorragia alveolar		
	Síndrome torácica aguda em falciforme		
	Derrame pleural		
	Tumor de pulmão		
	Prejuízo à função mecânica	Ascite Processos abdominais Obesidade	
Obstrução de vias aéreas superiores	Angioedema	Língua Glote Faringe Profunda do pescoço	
	Infecção		
	Corpo estranho		
	Trauma		
Neurológicas	AVC		
	Doenças neuromusculares		
Tóxicas	Inalação de monóxido de carbono		
	Intoxicação por salicilatos		
	Intoxicação por organofosforados/anticolinesterásicos		
	Intoxicação por drogas com ação no SNC		
Acidose	Sepse		
	Cetoacidose metabólica		
Psiquiátrica	Hiperventilação	Ansiedade	

AVC: acidente vascular cerebral; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; EAP: edema agudo dos pulmões; IC: insuficiência cardíaca; SARA: síndrome da angústia respiratória do adulto; SCA: síndrome coronária aguda; TEP: tromboembolismo pulmonar.

Quadro 6. Principais causas de palpitação

Qualquer arritmia	Transtorno do pânico	Febre
Doença valvar	Transtornos ansiosos	Drogas e medicações
Marca-passo	Depressão	Hipoglicemia
Mixoma atrial	Somatização	Hipertireoidismo
Cardiomiopatias	Anemia	Estresse físico e mental

Causas não cardíacas de palpitações geralmente cursam com batimentos rápidos e regulares, associados ao quadro desencadeante, como esforço físico, crise de pânico, febre, hipoglicemia etc. Frequentemente cessam logo após a melhora do desencadeante e, quase na totalidade das vezes, trata-se do batimento cardíaco normal, sem arritmias, apenas em taquicardia sinusal, percebida pelo paciente. Outras situações sistêmicas podem levar a palpitação, sem desencadeante nítido, como em situações de anemia e hipertireoidismo.

O grande desafio diante de uma pessoa com palpitação é a tentativa de avaliar qual o risco de uma causa cardíaca ser responsável por esse sintoma.

Em relação às causas de palpitações, em média, há a proporção abaixo:

- 43% cardíaca.
- 31% psiquiátrica.
- 10% outras.
- 16% sem diagnóstico após avaliação inicial.

Pacientes que procuram o pronto-socorro com palpitação têm o dobro de probabilidade de ter uma causa cardíaca quando comparados com aqueles que se apresentam para consulta médica eletiva. E o oposto acontece com causas psiquiátricas, que é duas vezes mais prevalente em pessoas que procuram o consultório, em relação aquelas do pronto-socorro.

Causa cardíaca da palpitação tem pior prognóstico e deve ser investigada, enquanto as outras causas têm menor chance de complicação. A maioria das causas cardíacas são arritmias e, destas, a maior parte são arritmias benignas, como extrassístoles e taquicardias supraventriculares. A preocupação é em relação a arritmias sustentadas ventriculares, que podem inclusive levar à morte.

Algumas características são preditoras de a palpitação ter causa cardíaca:

- Sexo masculino.
- Descrição de batimento irregular.
- Antecedente de cardiopatia.
- Duração maior que 5 minutos.
- Quanto maior o número desses preditores, maior a chance de causa cardíaca, e três características conferem 71% de chance e nenhuma característica.

Síncope

A origem da palavra síncope vem do grego: *syn*, significando "com" e do verbo *Kopto*, significando "eu interrompo". Síncope é um sintoma definido como perda súbita e temporária de consciência e do tônus vascular, geralmente levando a queda. O início é abrupto, seguido de uma recuperação total e espontânea. Em algumas formas de síncope pode haver sintomas premonitórios como tontura, distúrbios visuais e perda de equilíbrio motor. Porém, frequentemente, ocorre sem qualquer tipo de aviso. A recuperação é geralmente acompanhada por restauração apropriada do comportamento e orientação. Amnésia retrógrada não é incomum, particularmente em idosos. Às vezes o período de recuperação é marcado por cansaço. Os episódios costumam ser breves. Quando longos, durando até alguns minutos, o diagnóstico diferencial com outras causas de perda de consciência pode ser mais difícil.

Síncope é uma manifestação bastante frequente na prática médica, responsável por 3 a 5% das avaliações em pronto-socorro e 1% das admissões hospitalares, e com amplo espectro diagnóstico, envolvendo desde situações aparentemente benignas até situações ameaçadoras. A síncope é definida como a perda súbita da consciência. Devemos definir quatro entidades diferentes ao nos depararmos com um paciente com história de desmaio:

- Pré-síncope refere às condições em que pacientes sentem que a síncope é iminente. Acompanhadas de sintomas inespecíficos, como tontura, escurecimento visual, mal-estar, sudorese e náuseas, mas não perde a consciência.
- A lipotímia, a qual é definida como uma perda do tônus postural e nessa situação o paciente tem uma queda súbita, sem perda de consciência.
- A anamnese cuidadosa desse sintoma é crucial tanto para confirmá-lo quanto para esclarecer o diagnóstico da doença. Porém, essa anamnese pode ser desafiadora, uma vez que envolve características situacionais, fatores desencadeantes e informações que muitas vezes só podem ser fornecidas por uma segunda pessoa que tenha presenciado o evento.
- A síncope propriamente dita, na qual devemos caracterizar a perda da consciência, a qual pode persistir por período variável. A diferenciação desses quadros é importante por envolverem diferentes mecanismos fisiopatológicos na sua gênese.
- O quadro convulsivo, com perda de consciência e descrição dos movimentos tônico-clônicos, eliminação de urina, mordedura da língua, favorecem o diagnóstico de fenômeno convulsivo primário. No entanto, alguns pacientes têm convulsão típica, desencadeada por baixo fluxo cerebral, decorrente de arritmia cardíaca, dificultando o diagnóstico diferencial.

A síncope na estenose aórtica é desencadeada por esforços e a perda de consciência gradual e durando alguns segundos sugere síncope vasodepressora ou por hipotensão postural. A consciência é recuperada prontamente na síncope de origem cardiovascular e mais lentamente após quadro convulsivo. Entretanto, após a recuperação da consciência na síncope vasodepressora, o paciente fica pálido e com diaforese com bradicardia e na síndrome de Stokes-Adams há rubor facial e eventualmente taquicardia.

Para o diagnóstico diferencial (Quadro 7) entre síncope neurocardiogênica (vasovagal) e arritmias graves devem ser observados alguns fatores. Estão mais associados a síncope por arritmia: sexo masculino, idade maior que 55 anos, episódio único ou apenas dois episódios, duração menor que 5 segundos de perda de consciência. Os fatores associados a síncope neurocardiogênica são: palpitações, alterações visuais, náuseas, sudorese e outros sintomas pré-sincopais.

Quadro 7. Diagnóstico diferencial de síncope

Neurocardiogênica = reflexa = síncope neuromediada	
Vasovagal	Estresse ortostático Estresse emocional: medo, dor, manipulação venosa, injeção, visualização de sangue
Situacional	Tosse, espirro, deglutição, micção, defecação, dor visceral, pós-esforço, pós-prandial
Estimulação do seio carotídeo	Movimentação e manipulação do pescoço
Hipotensão postural	
Desautonomia primária	Doença de Parkinson, demência de Lewy, desautonomia pura
Desautonomia secundária	Diabete, amiloidose, uremia, lesão medular
Mediada por medicações/drogas	Álcool, vasodilatadores, diuréticos, antidepressivos
Perda de volemia	Sangramentos, diarreia, vômitos, desidratação
Cardíaca	
Bradicardia	Doença do nó sinusal, doenças do nó atrioventricular, disfunção de marca-passo/CDI
Taquicardia	Supraventricular, ventricular
Doença cardíaca estrutural	Estenose aórtica, estenose mitral, insuficiência aórtica, insuficiência mitral, síndrome coronária aguda, insuficiência cardíaca, cardiomiopatia hipertrófica, tamponamento
Outras	Tromboembolismo pulmonar, dissecção de aorta, hipertensão pulmonar
Neurológica	
Epiléptica	Convulsão parcial, convulsão generalizada
Acidente vascular cerebral	AVC isquêmico, AVC hemorrágico
Outros	Enxaqueca, enxaqueca vértebro-basilar
Outras	
Psiquiátricas	Quadros que cursem com hiperventilação
Metabólicas	Hipoglicemia, distúrbios hidroeletrolíticos/ácido-básicos

A subdivisão é baseada na sua fisiopatologia, como se segue:

- Neuromediada, que se refere a um reflexo que quando acionado provoca vasodilatação e/ou bradicardia. A contribuição desses dois fatores na hipotensão e na hipoperfusão cerebral pode variar. A clássica reação vasovagal é mediada por estresse emocional ou ortostático e pode ser diagnosticada pela história clínica. Pode ser situacional, precipitada por tosse, defecação, micção com esforço, e a síndrome do seio carotídeo, que ocorre com manipulação do seio carotídeo em pacientes com hiper-sensibilidade nessa região.
- Hipotensão ortostática refere-se à síncope provocada quando a mudança da posição deitado ou sentado para em pé causa hipotensão postural e, assim, hipoperfusão cerebral.
- Cardíaca: arritmias cardíacas levando a um baixo débito cardíaco em relação à demanda circulatória; doenças cardíacas estruturais, como estenose aórtica; cardimiopatia hipertrófica; displasia arritmogênica do ventrículo direito;

Sabe-se que doença estrutural cardíaca é o mais importante fator de risco para morte súbita ou mortalidade geral em pacientes com síncope;

Estratificação de risco: Quatro variáveis foram identificadas em um estudo que validou a estratificação clínica da síncope[36]: idade maior 45 anos; história de ICC; história de arritmias ventriculares; alterações no ECG (outras que não alterações inespecífica do segmento ST). Arritmia e morte ocorreu em 4-7% quando não havia fator de risco comparado a 58-80% em pacientes com três ou mais fatores de risco.

Com base nessas considerações iniciais, segue a estratégia diagnóstica que deve ser feita de forma cautelosa e sistematizada.

Avaliação inicial

O ponto inicial na avaliação de síncope é uma história cuidadosa e exame físico completo incluindo medida de pressão arterial ortostática. Na maioria dos indivíduos jovens, o diagnóstico de síncope neuralmente mediada pode ser feito sem nenhuma ajuda de outras ferramentas. Porém, o eletrocardiograma deve fazer parte da avaliação inicial.

Caracterização pelo paciente

A história clínica tem papel fundamental na elucidação diagnóstica da síncope. Uma boa história clínica é a base do raciocínio diagnóstico e deve incluir os principais pontos.

- Descrição do evento: houve realmente alteração do nível de consciência associado à queda?
  - Quais circunstâncias precederam o evento?
  - Posição? Decúbito, sentada, ou vertical.

- Atividade? Repouso, mudança postural, exercício físico, durante diurese ou defecação, tosse ou deglutição.
- Fatores precipitantes: ambiente abafado ou quente, longo tempo de permanência em pé, período pós-prandial, medo, dor, movimentos cervicais.
- Como é o início do evento? Náusea, vomito, dor abdominal, sudorese, visão borrada, sensação de frio.
- Alguém pode descrever o evento?
- Como o evento termina? Recuperação da consciência, sonolência, confusão mental, palpitação, lesões, dores musculares, incontinência de esfíncteres.
- História de doença estrutural conferida?
- Uso de medicações específicas?

Fadiga

Fadiga pode ser definida – conforme definição de dicionário médico – como um estado de desconforto aumentado e eficiência diminuída resultante de um esforço prolongado ou excessivo, ou como perda do poder ou da capacidade de responder a estimulação. É um fenômeno que pode ocorrer em qualquer pessoa de forma não patológica sob determinadas circunstâncias de esforço máximo mantido, mas frequentemente é sintoma inespecífico de uma série de doenças, sejam de instalação aguda ou crônica. É um sintoma subjetivo, que deve ser diferenciado de fraqueza, astenia, sonolência e dispneia (Quadro 8).

Qualquer doença infecciosa ou inflamatória aguda pode cursar com fadiga. Várias doenças crônicas também podem cursar com fadiga, entre elas causas de anemia, miopatias, neuropatias e IC. A diminuição da perfusão da musculatura periférica que ocorre na insuficiência cardíaca frequentemente implica fadiga, que acaba por se tornar um dos sintomas mais prevalentes nessa síndrome.

Exame físico geral, pele e abdome

O exame físico, por meio de da observação, palpação, percussão e ausculta, é realizado comumente em uma sequência que engloba a análise de manifestações gerais – que podem estar presentes em diversas situações clínicas – e exame específico de sistemas e órgãos – que, em geral, sinaliza alterações orgânicas locais. Vários achados físicos não cardíacos e vasculares podem sugerir a presença de cardiopatias. Alterações no estado geral, nível de consciência, extremidades, olhos, pele, estruturas osteomusculares e abdome podem ser consequência aguda ou crônica de diversas doenças cardíacas. As alterações das extremidades – pela grande prevalência e importância – serão discutidas separadamente. O Quadro 9 mostra algumas condições cardíacas e possíveis achados de exame físico não cardiovascular.

Quadro 8. Diferenciação de fadiga, fraqueza, astenia, sonolência e dispneia

Fadiga	Incapacidade de sustentar o desempenho progressivo de uma atividade
Fraqueza	Redução da força de um ou mais músculos
Astenia	Caracterizado pelo excesso de cansaço e perda de energia, com tendência a evitar atividades físicas, sonolência diurna, dificuldade para se concentrar
Sonolência	Aumento da intensidade e quantidade de sono
Dispneia	Sensação desconfortável do respirar

Quadro 9. Alterações ao exame físico não cardiovascular em algumas cardiopatias

Insuficiência cardíaca de baixo débito	Perda de peso, caquexia, alteração da consciência, hepatomegalia, ascite, esplenomegalia
Insuficiência cardíaca de alto débito	Mucosa descorada, exoftalmia, extremidades quentes, hepatomegalia, esplenomegalia
Endocardite infecciosa	Várias manifestações (Quadro 10)
Cor pulmonale	Sonolência excessiva, ronco, obesidade
Cardiopatias congênitas	Hemangiomas, baqueteamento digital, alterações do esqueleto, escleras azuladas, entre outros
Hipertensão arterial sistêmica	Sopro sistólico abdominal, fácies de Cushing, rins aumentados de tamanho palpável*

* Pode ser sugestivo de rins policísticos.

Quadro 10. Surto de febre reumática (ou febre reumática aguda): diagnóstico predominantemente clínico

Os critérios de Jones podem ser usados como guia diagnóstico: presença de 2 critérios maiores ou 1 critério maior + 2 critérios menores, com confirmação de estreptococcia prévia (ASLO, cultura ou PCR).
Critérios maiores: a) Cardite reumática: pode ser assintomática/oligossintomática ou cursar com sintomas e sinais IC, de início agudo, de poucas semanas a meses após a amigdalite, com duração média de 6 meses. b) Artrite: em dois terços das vezes tem manifestação típica: poliartrite de grandes articulações, de característica migratória, frequentemente de início em tornozelo ou joelho, com 2 a 5 dias de evolução em cada articulação. Em um terço das vezes tem manifestação atípica: poliartrite de pequenas e grandes articulações, de caráter aditivo e duração mais prolongada, além de má resposta ao uso de anti-inflamatório não hormonal (Figura 3). c) Eritema *marginatum* (Figura 4) d) Nódulos subcutâneos (Figura 5) e) Coreia de Sydenham: tipicamente caracterizada por labilidade emocional, movimentos hipercinéticos e hipotônicos involuntários, predominantemente em face, língua e membros superiores. Piora com estresse, melhora com repouso. Aparece até 9 meses após a amigdalite, em metade dos casos como única manifestação clínica
Critérios menores: a) Febre b) Artralgia c) Alargamento do intervalo PR no ECG d) Aumento de VHS e PCR

Figura 3. Artrite em joelho direito.

Figura 4. Eritema *marginatum*.

Figura 5. Nódulo subcutâneo.

Quadro 11. Um destaque para EI

Sem dúvida, a EI é a doença cardíaca mais rica em manifestações sistêmicas, pela possibilidade de complicações infecciosas, imunes e vasculares, além das alterações cardíacas *in loco*.
a) Alterações sistêmicas: febre, toxemia, prostração, emagrecimento, hepatomegalia e esplenomegalia.
b) Manifestações imunes: nódulos de Osler (lesões cutâneas pequenas, dolorosas, violáceas e eritematosas nas polpas e face lateral dos dedos das mãos e pés) (Figuras 6 e 7), manchas de Roth (hemorragias retinianas com centro esbranquiçado, próximo ao disco óptico) (Figura 9), hematúria macroscópica (por glomerulonefrite), artralgia e artrite.
c) Manifestações vasculares: petéquias (conjuntiva, subungueal) (Figura 8), hemorragias subungueais (em chama de vela), lesões de Janeway (lesões hemorrágicas elevadas, não dolorosas, nas palmas das mãos e plantas dos pés) (Figura 10), dor em hipocôndrio direito (por infarto esplênico), déficit neurológico (por acidente vascular cerebral).
d) Manifestações cardíacas: compatíveis com alteração valvar e IC – insuficiência mitral, terceira bulha, taquicardia, taquipneia, estertores crepitantes pulmonares, estase jugular, edema periférico. A presença de bradicardia pode sugerir o acometimento do sistema de condução cardíaco, principalmente no nível do nó atrioventricular.

Figura 6. Nódulo de Osler na mão.

Figura 7. Nódulo de Osler no pé.

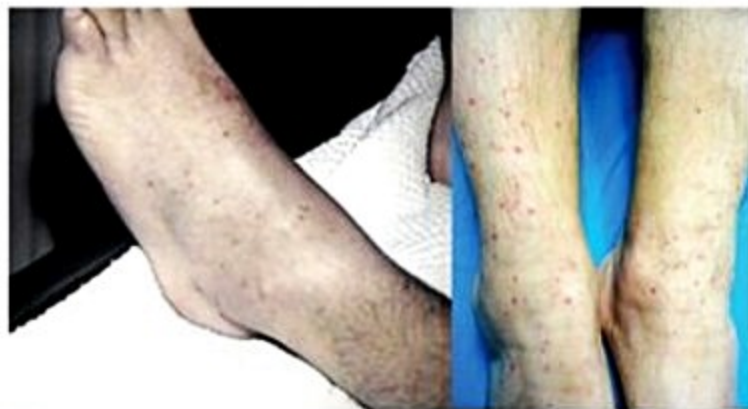



Figura 8. Petéquias em membros inferiores.

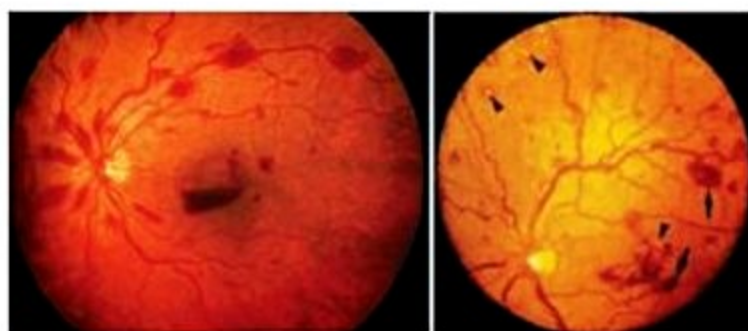



Figura 9. Manchas de Roth.

Figura 10. Lesões de Janeway.

Quadro 12. Manifestações sistêmicas da disfunção do VD
A IC com disfunção do VD frequentemente evoluiu com:
a) Hepatomegalia (Figura 11)
b) Ascite
c) Esplenomegalia
d) Edema escrotal
e) Edema de cóccix
f) Anasarca
g) Edema de membros inferiores (Figura 12)
Obs.: também podem ser consequentes de síndrome nefrótica e cirrose hepática. Porém, a associação desse quadro com edema de face sugere nefropatia; a presença de telangiectasias, vasta circulação colateral venosa abdominal e *flapping* de membros sugere insuficiência hepática (IH) e a presença de estase jugular sugere IC. Vale lembrar que ginecomastia, habitualmente descrita como manifestação de IH, pode aparecer na IC como efeito colateral de medicações.

Posição correta e tamanho normal do fígado

Posição correta e tamanho aumentado do fígado

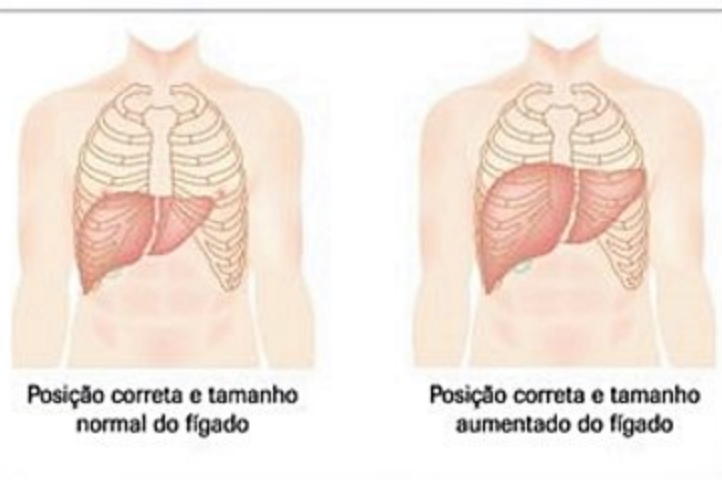



Figura 11. Hepatomegalia.

Figura 12. Edema de membro inferior (note o sulco provocado pela impressão dos dedos – sinal de Godet).

Quadro 13. Situações cardiovasculares que podem cursar com alteração do nível de consciência

Baixo débito cardíaco	Alterações vasculares do SNC	Hipóxia
Choque cardiogênico pós-infarto agudo do miocárdio	Embolização de trombos do átrio e/ou ventrículo esquerdos	Edema agudo dos pulmões
Exacerbação de insuficiência cardíaca	Embolização de vegetação de EI	Hipertensão pulmonar
Cardiomiopatia dilatada em estágio avançado	Dissecção de carótida consequente à dissecção aórtica	Tromboembolismo pulmonar
Tamponamento cardíaco		Cardiopatia congênita
Valvopatia crônica em estágio avançado		
Valvopatia aguda		
Miocardite aguda		
Cardiomiopatia hipetrófica		
Arritmias		
Disfunção pós-circulação extracorpórea		

Quadro 14. Fatores de risco para cardiopatias e possíveis alterações ao exame físico não cardiovascular

Diabete melito	Dermatite ocre, neuropatia, retinopatia
Hipertireoidismo	Exoftalmo, edema pré-tibial, tremores
Hipotireoidismo	Sonolência, edema difuso, hiporreflexia, alteração dos pelos
Hipercolesterolemia/ aterosclerose precoce	Xantoma, xantelasma
Alcoolismo	Neuropatia, alterações cutâneas

Habitualmente, a endocardite infecciosa (EI) e a IC com disfunção de ventrículo direito (VD) têm amplo espectro de possíveis manifestações clínicas sistêmicas não cardíacas.

Deve-se atentar para a possibilidade de alteração do nível de consciência (agitação, sonolência) consequente a baixo débito cardíaco, alteração vascular do sistema nervoso central (SNC), toxemia (como no caso da EI) e hipóxia de causa cardíaca (Quadro 13).

Emagrecimento, inapetência e caquexia podem sinalizar doença crônica avançada, como IC, EI e cardiopatia congênita.

Doenças e condições que são fatores de risco para aparecimento de cardiopatias podem ter manifestações clínicas descritas no Quadro 14.

Extremidades

Perfusão periférica

A perfusão periférica reflete o *status* circulatório nas extremidades, que depende tanto da integridade da vascularização local, quanto do débito cardíaco. Deve-se fazer avaliação da temperatura, coloração e grau de enchimento das extremidades.

A pressão da polpa de um dos dedos das mãos ou pés – com esvaziamento da vasculatura regional – e avaliação do tempo necessário para novo enchimento caracteriza o tempo de enchimento capilar. O normal é em torno de 2 segundos. Tempos maiores que 3 segundos podem sugerir vasoconstrição periférica por hipotermia, hipovolemia e baixo débito cardíaco, além de obstrução arterial (por aterosclerose, embolização, inflamação ou trauma) local.

Temperaturas elevadas podem sugerir hipertermia e alto débito cardíaco (sepse, beribéri etc.). Diminuição da temperatura periférica assim como palidez cutânea, em geral, acompanham aumento do tempo de enchimento capilar, pelas situações descritas acima.

Cianose

A cianose (Figura 13) é a coloração azulada da pele e mucosas, mais bem observada nos leitos ungueais, polpas digitais, lábios, nariz e orelhas, consequente a aumento da hemoglobina reduzida (> 5 mg/dL) no leito capilar abaixo da superfície. Pode ser classificada em periférica ou central (Quadro 15). A periférica ocorre quando há

Figura 13. Cianose.

Quadro 15. Cianose: tipos e causas comuns

Cianose periférica
Extremidade exposta ao frio
Baixo débito cardíaco
Obstrução arterial periférica
Obstrução venosa periférica
Cianose central
Diminuição da pressão atmosférica
Distúrbios pulmonares Hipoventilação Desequilíbrio ventilação/perfusão Alterações da difusão de oxigênio
Derivação anatômica Cardiopatias congênitas Fístulas arteriovenosas pulmonares
Alterações da hemoglobina Meta-hemoglobinemia Sulfemoglobinemia Carboxi-hemoglobinemia

diminuição do fluxo nas extremidades (com maior extração de oxigênio) ou retenção venosa (com acúmulo de sangue dessaturado). A central ocorre quando há redução da oxigenação pelos pulmões (diminuição da concentração de oxigênio inspirado, pneumopatias), derivação anatômica (por cardiopatias congênitas) ou anormalidade da hemoglobina.

A cianose por baixo débito cardíaco, em geral, é acompanhada de má perfusão periférica, com diminuição da temperatura e aumento do tempo de enchimento capilar. A cianose por obstrução arterial ou venosa local tende a ser apenas no membro acometido, provavelmente acompanhada de dor e edema.

A cianose de instalação aguda quase sempre é decorrente de alterações pulmonares graves, em geral por desequilíbrio ventilação/perfusão por infecção, inflamação ou congestão de causa cardíaca e sempre é um marcador de gravidade e mau prognóstico.

A cianose de causa pulmonar crônica tem vários outros achados de história e exame físico que sugerem pneumopatia crônica (p. ex., doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose pulmonar, síndrome da apneia obstrutiva do sono), como tabagismo, tosse, expectoração, chiado/sibilos, dispneia, obesidade, roncos, entre outros. A cianose crônica de causa cardíaca é diagnosticada na infância, junto com todos os comemorativos da cardiopatia congênita responsável.

A meta-hemoglobinemia é uma situação em que a hemoglobina está oxidada e incapaz de transportar oxigênio. Sua concentração normal fica em torno de 1%. Quando a concentração de meta-hemoglobinemia ultrapassar 15 a 20%, pode ocorrer cianose. Pode ser causada por alterações congênitas do metabolismo de hemoglobina e/ou associação com agentes que produzem grande estresse oxidativo como anestésicos locais, cloroquina, nitratos, nitroprussiato, sulfonamidas, anilina, aminas aromáticas, naftalina, entre outros. Trata-se de uma causa incomum de cianose.

Baqueteamento digital

O baqueteamento digital (Figura 14) caracteriza-se pela alteração na falange distal dos dedos das mãos e pés, que se tornam dilatadas, de aspecto bulboso (lembrando baquetas para tocar instrumentos de percussão) e com convexidade do leito ungueal, com concomitante alteração da unha (também chamada em unha em vidro de relógio). Caracteristicamente é decorrente de cianose crônica central, por mecanismo ainda não bem estabelecido. Raramente é resultado de cianose periférica e também pode aparecer em outras doenças, conforme citado no Quadro 16.

Figura 14. Baqueteamento digital.

Quadro 16. Causas de baqueteamento digital

Cianose central de causa pulmonar	Bronquiectasias
Cianose central de causa cardíaca	Fibrose cística
Neoplasia de pulmão	Endocardite infecciosa
Colite ulcerativa	

Edema

O edema das extremidades, decorrente do aumento das partes moles subcutâneas por água, líquido inflamatório, sangue, linfa ou outras substâncias, é mais comum nos membros inferiores, pela ação gravitacional. Várias situações clínicas estão associadas à ocorrência de edema, que pode ser unilateral ou bilateral (Quadro 17).

A presença de edema unilateral sempre deve despertar a hipótese de trombose venosa profunda e infecção cutânea e, caso não confirmados, partir para as outras hi-

Quadro 17. Causas de edema

Edema unilateral	Edema bilateral
Trombose venosa profunda	Insuficiência cardíaca congestiva
Síndrome pós-flebite	Cirrose hepática
Celulite/erisipela	Síndrome nefrótica
Abscesso do músculo psoas	Insuficiência renal
Rotura do músculo gastrocnêmio	Hipotireoidismo
Rotura de cisto poplíteo (cisto de Backer)	Induzido por drogas
Insuficiência venosa após safenectomia	
Insuficiência venosa por varizes	
Obstrução linfática por filariose	
Obstrução linfática por fibrose retroperitoneal	
Obstrução linfática por neoplasia (próstata, colorretal, colo de útero, carcinoma)	

póteses acima. Edema de membros superiores, sem edema concomitante de membros inferiores ou outras regiões, é decorrente de alterações venosas/linfáticas locais.

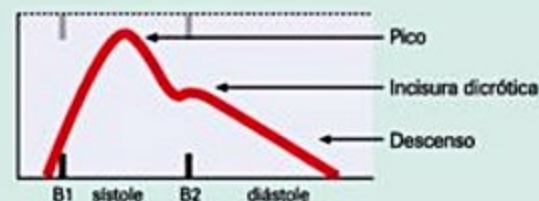
O edema bilateral de membros inferiores é manifestação habitual da IC com disfunção de VD (consequente à disfunção do VE, valvopatias, hipertensão pulmonar, tromboembolismo pulmonar, IAM de VD, tamponamento, pericardite constritiva), por vezes também por disfunção diastólica de VE e por IC de alto débito, porém também pode estar presente em cirrose hepática e síndrome nefrótica. Na IC, o edema tende a ser maleolar, bilateral, pior ao final do dia, em geral acompanhado de dispneia, ortopneia, dispneia paroxística noturna e aumento de peso prévio de pelo menos 3 kg. Pode evoluir com acometimento para cima dos tornozelos, coxas, genitais e, enfim, para anasarca. O Quadro 18 diferencia a característica dos edemas de causa cardíaca, hepática e renal.

Quadro 18. Edema periférico

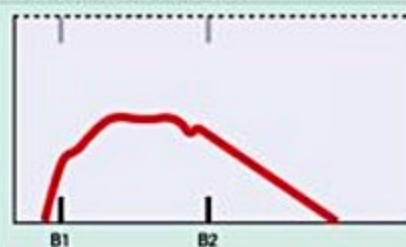
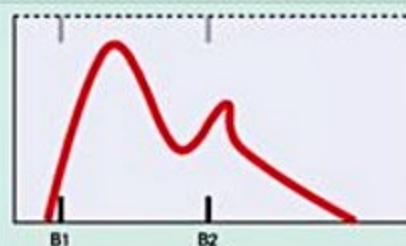
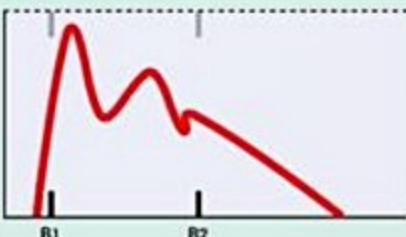
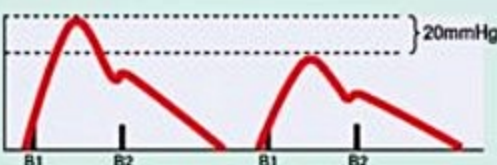
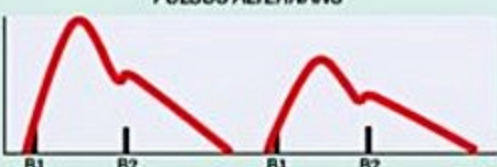
Edema de causa cardíaca	Edema predominantemente maleolar, elevação da PVC, ictus desviado, B3, estertores crepitantes pulmonares, má perfusão periférica, cianose periférica, hipotensão arterial
Edema de causa hepática	Edema predominantemente com ascite, PVC normal, icterícia, eritema palmar, contratura de Dupuytren, *spiders*, ginecomastia, atrofia testicular, encefalopatia, *flapping*
Edema de causa renal	Edema predominantemente periorbitário, PVC normal ou pouco elevada, retinopatia, hálito urêmico, atrito pericárdico

Pulso arterial

Quadro 19. Como palpar o pulso arterial

a) Usar a polpa digital do 2º e 3º dedo de uma das mãos.
b) Evitar usar a polpa do polegar pela possibilidade da percepção do próprio pulso oriundo das artérias que irrigam essa extremidade.
c) De início, deve-se procurar o pulso radial, pela maior facilidade e praticidade. Avaliar:
frequência cardíaca – em 1 minuto consecutivo (evitar palpar por poucos segundos e fazer multiplicações para estimativa em 1 minuto)
regularidade – regular, irregularmente regular, irregularmente irregular
formato da onda de pulso
d) Avaliar simetria dos pulsos, palpando-os bilateralmente de maneira simultânea.
e) Palpar os pulsos periféricos: temporal, braquial, radial, ulnar, poplíteo, tibial posterior e pedioso.
f) Palpar os pulsos centrais: carotídeo e femoral.
g) O pulso carotídeo é o que mais representa o pulso aórtico.
h) Atentar para o formato do pulso normal:

i) O pico é facilmente sentido, a incisura dicrótica raramente é percebida.
j) Palpar simultaneamente pulso radial e femoral
l) Palpar pulso simultaneamente à avaliação de pulso venoso jugular, ictus e ausculta cardíaca.

Quadro 20. Pulsos anormais.

Pulsus parvus et tardus (B1, B2)	Pode ser chamado também de *pulso anacrótico* Característico de estenose aórtica
Pulso dicrótico (B1, B2)	Presente na miocardiopatia hipertrófica obstrutiva

(*continua*)

Quadro 20. Pulsos anormais. *(continuação)*

Pulsus bisferiens (B1, B2)	Presente na insuficiência aórtica
Pulsus bisferiens (B1, B2)	Presente na insuficiência aórtica
Pulsus paradoxus (EXPIRAÇÃO, INSPIRAÇÃO, 20mmHg, B1, B2, B1, B2)	Presente no tamponamento cardíaco
Pulsus alternans (*PULSUS ALTERNANS*, B1, B2, B1, B2)	Presente na insuficiência cardíaca com disfunção sistólica (na ausência de arritmia)

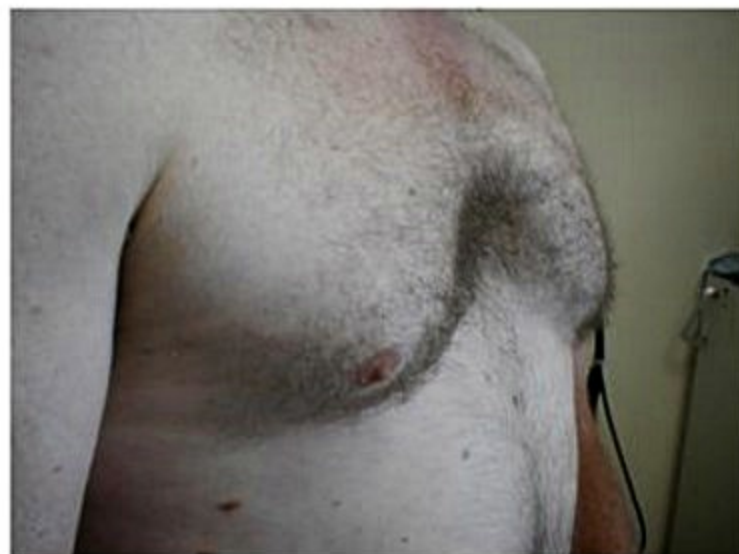



Figura 15. *Pectus excavatum.*

Figura 16. *Pectus carinatum.*

Inspeção da caixa torácica

A inspeção inicial da caixa torácica deve ser feita para procurar alterações estruturais que podem ter correlação com algumas situações clínicas, conforme Quadro 21.

Ictus cordis e impulsões cardíacas

A avaliação cuidadosa do *ictus cordis* (impulsão do ápice cardíaco na caixa torácica), ou simplesmente *ictus* e de outras impulsões cardíacas traz várias informações sobre possíveis alterações na anatomia e função cardíaca.

Quadro 21. Conformações torácicas e possíveis associações clínicas
Pectus excavatum (Figura 15)
Pectus carinatum (Figura 16)
Tórax em barril
Tórax em sino

Em geral, tais alterações são pouco sensíveis, mas com boa especificidade no diagnóstico de cardiopatias.

A avaliação ideal se faz com o paciente deitado em decúbito dorsal com a cabeceira elevada, de forma que cabeça esteja alinhada com o tórax e que a inclinação com o plano horizontal não ultrapasse os 45º. O examinador deve posicionar-se à direita do paciente. Informações serão obtidas por meio de da inspeção e palpação torácica. A inspeção deve ser vagarosa, com o cuidado para se desprezar possíveis alterações decorrentes da movimentação respiratória da caixa torácica. A palpação deve ser feita tanto com a ponta dos dedos quanto com as regiões tenar e hipotenar da palma de uma das mãos, idealmente a direita. Deve-se palpar a região apical e precordial, áreas paraesternais baixas, áreas aórtica e pulmonar, região da fúrcula e epigástrico. Deve-se tentar verificar se os achados são sugestivos de alterações no ventrículo direito e/ou esquerdo.

Inspeção

Ictus normal

O *ictus* normal pode ser visto, principalmente em crianças e pessoas magras, como uma impulsão suave e abrupta na região do 4º e 5º espaços intercostais esquerdos, variando da região paraesternal esquerda até a linha hemiclavicular, com no máximo duas polpas digitais e ocupando um a dois espaços intercostais. Por vezes é mais bem visto quando o paciente posiciona-se em decúbito lateral esquerdo, posição na qual também o desloca mais para a esquerda, em sentido da linha axilar anterior.

Ictus anormal e impulsões cardíacas

Cardiomiopatias dilatadas (CMD) podem alterar significativamente o *ictus*. Em geral, dilatações predominantes de ventrículo esquerdo desviam o *ictus* para baixo (a partir do 6º espaço intercostal esquerdo) e para esquerda (lateral à linha hemiclavicular esquerda) e dilatações predominantes do ventrículo direito tendem a desviar o *ictus* apenas para esquerda, mantendo-o na altura habitual. Em ambos os casos é possível observar dupla impulsão, uma consequente a movimentação do ápex do ventrículo esquerdo e outra pela vibração ventricular no início do enchimento diastólico. Outras situações podem desviar o *ictus* para a esquerda, como deformidades da caixa torácica, pneumotórax direito, derrame pleural direito, diminuição de massa pulmonar esquerda, entre outras.

Ictus hiperdinâmico, com frequente movimentação de todo precórdio, pode ser consequente a insuficiência mitral e aórtica importantes.

Pulsação epigástrica ou subxifóidea pode sugerir aumento ventricular direito, mas também pode ser por dilatação da artéria aorta toracoabdominal ou pulsação normal da mesma observada, principalmente em crianças e pessoas com abdome escavado.

Dilatações (aneurisma ou dissecção) da aorta torácica podem implicar pulsação visível no 2º espaço intercostal direito, junção esternoclavicular direita e fúrcula.

Pulsações supraclaviculares podem ser por tortuosidades ("kink") das artérias carótidas.

Impulsões visíveis no 2º e/ou 3º espaços intercostais esquerdos podem ser decorrentes à dilatação de artéria pulmonar, como ocorre na hipertensão pulmonar grave.

Cardiomiopatia hipertrófica e pericardite constritiva podem cursar com retração da parede torácica anterior fásica com o batimento cardíaco. E a pericardite constritiva pode originar o sinal de Broadbent, que é a retração das costelas superiores, próximas à axila esquerda.

Palpação

Ictus normal

O *ictus* normal é encontrado na posição descrita anteriormente e não deve passar de 2 a 3 cm ou duas polpas digitais. Assim como na inspeção, pode ser mais bem sentido quando em decúbito lateral esquerdo parcial ou total, e nessa posição pode ter até 3,5 cm, pelo maior contato do ventrículo com a caixa torácica. Pessoas obesas e com alterações da caixa torácica frequentemente apresentam *ictus* não palpável.

A palpação do *ictus* corresponde à sístole ventricular e pode diferenciar um componente inicial e um final. O primeiro, que é rápido, corresponde à fase de enchimento ventricular esquerdo isovolumétrico (por aumento da pressão ventricular e alteração da circunferência e contorno cardíacos por rotação horária). O componente mais tardio também é mais lento, de evolução gradual, correspondente à ejeção sistólica ventricular (com redução volumétrica progressiva do ventrículo esquerdo). Imediatamente antes da segunda bulha é possível sentir um rápido movimento que dura até a abertura da valva mitral, que corresponde ao período de relaxamento isovolumétrico de ventrículo esquerdo. A sístole atrial contribui para no máximo 15 por cento do movimento do *ictus* e não é perceptível à palpação. A palpação normal do *ictus* pode ser chamada de *ictus* valvular.

Ictus anormal e impulsões

Cardiopatias que deslocam o ventrículo esquerdo para região posterior, em geral por dilatação ventricular direita (p. ex., estenose mitral, cardiopatias congênitas), podem ter *ictus* não palpável ou desvio do mesmo para esquerda, chegando próximo ou ultrapassando a linha axilar anterior. A pericardite constritiva pode deixar o *ictus* estático, mesmo quando há mudança posicional para decúbito lateral esquerdo.

Ictus hiperdinâmico, isto é, com fase inicial e final rápidas, traduz enchimento ventricular acelerado, como ocorre em pacientes com anemia sintomática, hipertireoidismo, insuficiência mitral, insuficiência aórtica com ventrículo esquerdo normal e comunicação interventricular.

Cardiomiopatia hipertrófica e cardiomiopatia dilatada podem cursar com *ictus* sustentados, caracterizados por fase inicial e final mais demoradas. Esse *ictus* pode ser chamado de *ictus* muscular. Em geral, este também desviado para baixo e para esquerda e com mais de duas polpas digitais. Não há relação direta entre a intensidade do *ictus* e a contratilidade miocárdica.

A palpação do *ictus* concomitante à palpação de pulso periférico pode trazer informações a respeito de obstruções na via de saída do VE, como na estenose aórtica, em que o *ictus* é tardio ao pulso.

A palpação de impulso paraesternal esquerdo ou direito frequentemente é patológica e corresponde a aumento ventricular direito. A impulsão palpável com as polpas digitais de 4 dedos, simultaneamente colocados do 2º ao 5º espaço intercostal direito ou esquerdo, também corresponde à dilatação ventricular direita.

Por vezes é possível sentir pulsação precordial ou linha axilar consequente à presença de aneurisma de VE.

Hipertensão pulmonar, com dilatação da artéria pulmonar, pode provocar pulsação na região do 2º espaço intercostal esquerdo.

Pacientes com insuficiência aórtica crônica importante podem ter pulsação ampla sentida na região da fúrcula, assim como pacientes com aneurisma e/ou dissecção de aorta ascendente. Neste último caso, apesar de infrequente, quando com quadro clínico de dor torácica de início agudo, pulsação em fúrcula é altamente sugestiva de aortopatia.

Pulso venoso jugular

Há continuidade anatômica entre o átrio direito, veia cava superior e veias jugulares, permitindo que alterações pressórias do átrio sejam transmitidas até as jugulares, com pulsação visível na região cervical. Assim, a avaliação do pulso venoso jugular pode trazer informações a respeito da condição hemodinâmica das câmaras direitas do coração. Frequentemente é ignorado ou não corretamente interpretado. O ideal é a análise da veia jugular interna em vez da externa, tendo em vista que esta tem válvulas venosas e é sítio habitual de trombose, com prejuízo à interpretação de seu pulso. A veia jugular interna direita é mais fidedigna como correspondente às alterações pressóricas cardíacas, por estar em linha reta com a veia cava superior e por não ter alteração do fluxo caso ocorra compressão da veia inominada esquerda pela artéria aorta.

A avaliação deve ser feita com o paciente deitado, com a cabeira elevada (em até 45%), o pescoço virado para o lado esquerdo e iluminação adequada.

O pulso jugular normal é expresso por ondas conforme a Figura 17. São três ondas positivas: "a", "c" e "v" e duas ondas negativas, chamadas de descenso "x" e "y". Cada onda é descrita a seguir:

1. Onda "a": corresponde à transmissão retrógrada do aumento da pressão atrial direita pela sístole atrial, ocorre imediatamente antes da primeira bulha e antes da ejeção ventricular (pulso carotídeo);
2. Onda "c": o seu aparecimento interrompe a queda da onda "a" e corresponde ao aumento da pressão jugular consequente a protrusão retrógrada da valva tricúspide pelo aumento da pressão ventricular no início da sístole ventricular. Também é consequente à transmissão do pulso carotídeo;
3. Descenso "x": é consequente à queda da pressão pelo relaxamento atrial direito e movimentação valvar tricúspide para baixo que ocorre na sístole ventricular direita;
4. Onda "v": é o aumento pressórico decorrente do enchimento atrial direito que ocorre na diástole atrial, com a valva tricúspide fechada. Ocorre ao final da sístole ventricular e junto com o descenso do pulso carotídeo;
5. Descenso "y": corresponde à queda da pressão atrial pela abertura da valva tricúspide e drenagem para o ventrículo direito. A terceira bulha ocorre no nadir da onda "y". Logo após, inicia-se novamente uma onda positiva, relacionada ao enchimento atrial até novamente ocorrer a formação da onda "a".

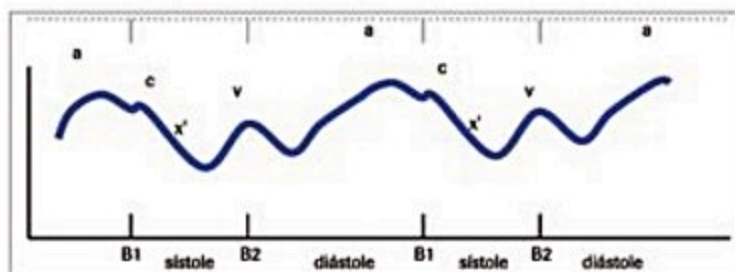



Figura 17.

Várias situações podem aumentar a amplitude da onda "a", o que reflete obstrução ao esvaziamento do átrio direito na sístole atrial, ou obstrução à ejeção ventricular direita (Quadro 22). Situações com defeito do septo interatrial ou interventricular (p. ex., na tetralogia de Fallot) não costumam cursar com aumento da onda "a", por ainda terem sístole atrial de alta pressão.

Paciente com alterações que cursam com prejuízo à abertura valvar tricúspide podem também apresentar primeira bulha hiperfonética, estalido de abertura e ruflar diastólico que aumenta à inspiração. Aqueles com obstrução à via de saída de ventrículo direito podem ter so-

Quadro 22. Causas de aumento de amplitude da onda "a" do pulso venoso jugular

Estenose tricúspide reumática	Trombo de átrio direito
Estenose tricúspide congênita	Estenose de artéria pulmonar
Atresia tricúspide	Hipertrofia ventricular direita
Vegetação grande em valva tricúspide	Hipertensão pulmonar
Mixoma de átrio direito	

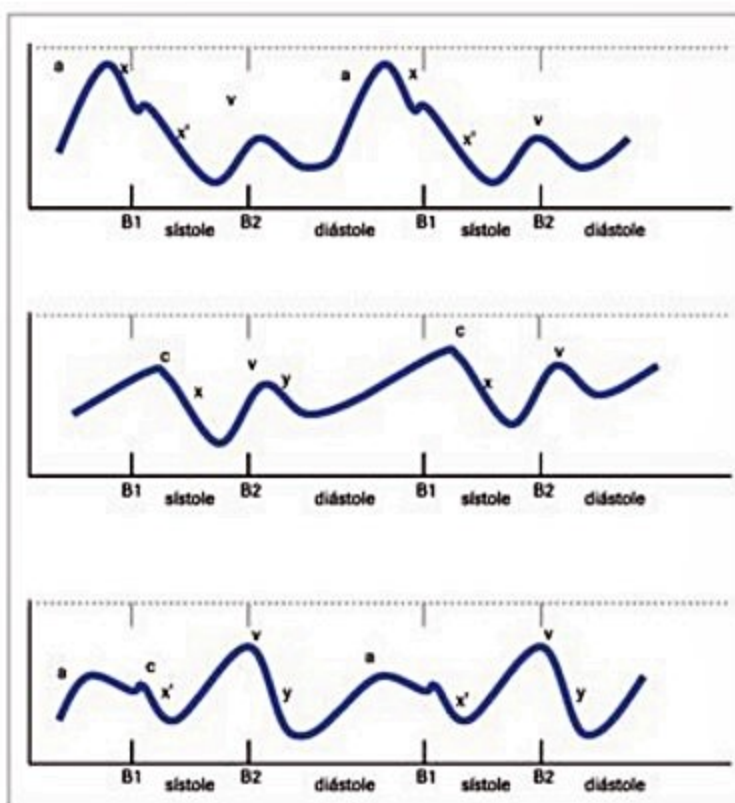



Figura 18.

pro sistólico, em crescendo e decrescendo, em borda esternal esquerda alta esquerda e pacientes com hipertensão pulmonar apresentam segunda bulha, componente P2, hiperfonética.

Arritmias frequentemente alteram a onda "a". As principais alterações estão listadas no Quadro 23.

A onda "v" está frequentemente elevada em pacientes com insuficiência tricúspide e é reconhecida também por ser concomitante ao pulso carotídeo, além de estar associada ao sopro sistólico em foco tricúspide que aumenta com inspiração e com pulsação hepática. Pacientes com insuficiência tricúspide importante, porém com grande dilatação do átrio direito e/ou fibrilação atrial, não apresentam onda "v" elevada. Defeito do septo interatrial por vezes também está associado a onda "v" aumentada.

Descenso "y" lentificado é sugestivo de obstrução valvar tricúspide ou grave hipertrofia de ventrículo direito.

Descenso "y" com queda abrupta ocorre em pericardite constritiva, cardiomiopatia restritiva ou disfunção ventricular direita grave. Descenso "y" abrupto e onda "v" proeminente (sinal de Lancisi) sugere disfunção ventricular direita grave. Na pericardite constritiva e cardiomiopatia restritiva, a onda"a" tem tamanho e morfologia semelhante a onda "v".

Pulso venoso jugular *vs.* pulso carotídeo

Sem dúvida, a análise das ondas ao exame a beira leito é difícil. A onda mais perceptível clinicamente é o descenso "x", pela maior variação de pressão que representa. A onda "c" e o descenso "y" são dificilmente identificados. Também é difícil a avaliação do pulso venoso pela interferência do pulso carotídeo. As principais diferenças entre o pulso venoso jugular e o pulso arterial estão mostradas no Quadro 24.

Taquicardia é outra situação que dificulta a interpretação do pulso venoso jugular. Por vezes, recomenda-se a realização de manobra vagal, salvo contraindicações, para induzir bradicardia e permitir análise mais correta do pulso venoso.

Quadro 23. Arritmias e alterações da onda "a" do pulso venoso jugular

Arritmia	Onda A
Fibrilação atrial	Ausente
Taquicardia por reentrada nodal	Aumento de amplitude/regular
Taquicardia atrioventricular	Aumento de amplitude/regular
Flutter atrial	Possível presença de ondas de *flutter*
Extrassístoles atrial, juncional ou ventricular	Onda "a" em canhão/pulso arterial concomitante irregular
BAV total	Onda "a" em canhão intermitente/pulso arterial concomitante regular bradicárdico
Ritmo juncional, BAV 2º grau 2:1, ritmo idioventricular, bigeminismo	Onda "a" em canhão regular

Quadro 24. Principais diferenças entre o pulso venoso jugular e o pulso arterial

	Pulso venoso jugular	Pulso arterial carotídeo
Local da inspeção	Base do pescoço	Próximo a região submandibular
Visualização	Ondas "a" e "v" - dupla ondulação	Apenas uma onda
Direção das ondas	Possível sentir onda "x" para região proximal	Palpável ondulação centrífuga
Palpação	Não perceptível adequadamente	Palpável
Inspiração	Diminui amplitude/ desaparece	Não interfere
Relação com decúbito	Diminui ao elevar decúbito	Não interfere
Compressão da base do pescoço	Diminui amplitude/ desaparece, apesar de aumentar distensão venosa distal	Não interfere
Compressão abdominal	Aumenta a amplitude	Não interfere
Elevação das pernas	Aumenta a amplitude	Não interfere
Relação com pulso periférico	Descenso durante pulso periférico palpável	Palpados simultaneamente

Sinal de Kussmaul

Em situações patológicas em que há restrição ao enchimento ventricular direito, pode ocorrer o aumento da pressão venosa e do pulso venoso durante a inspiração. Essa alteração paradoxal é chamada de sinal de Kussmaul, que pode ocorrer em várias situações, como:

a. Pericardite constritiva.
b. Tromboembolismo pulmonar.
c. Infarto de ventrículo direito – observação: na vigência de infarto agudo do miocárdio de parede inferior, a presença do sinal de Kussmaul tem cerca de 90% de sensibilidade e especificidade para infarto associado de ventrículo direito.
d. Exacerbação de insuficiência cardíaca.
e. Cardiomiopatia restritiva.
f. Estenose tricúspide.
g. Tumor cardíaco em átrio direito.
h. Obstrução parcial da veia cava superior.
i. Tamponamento cardíaco – observação: possível, mas não habitualmente presente.

Refluxo hepatojugular

O refluxo hepatojugular ou abdominojugular é o aumento do pulso venoso jugular consequente ao aumento

do retorno venoso pela compressão forte e sustentada do hipocôndrio direito ou abdome superior. Essa manobra, em pessoas normais, aumenta o pulso venoso em cerca de 1 cm ou a PVC em 3 cm, transitoriamente. Indivíduos com disfunção ventricular direita podem ter o pulso venoso prolongadamente aumentado com a manobra, porém essa alteração é pouco sensível e pouco específica. A avaliação do refluxo hepatojugular pode ser útil para identificação de pacientes com PVC elevada. Elevação de 3 cm de PVC em relação ao valor basal após a manobra sugere PVC elevada.

Na prática, o refluxo hepatojugular é usado apenas para diferenciação do pulso venoso do arterial, como já citado.

Pressão venosa central

A pressão venosa central (PVC) normal fica em torno de 1 a 8 cm de água (equivalente a 1 a 6 mmHg), reflete a pressão que o sangue exerce no átrio direito e teoricamente poderia estimar o status volêmico do paciente. Valores baixos podem sugerir hipovolemia e valores altos, congestão. Porém, os dados de PVC devem ser usados com cautela, sabendo-se que valores isolados têm baixa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da volemia. Várias doenças podem elevar a PVC por aumento da pressão nas câmaras direitas, não permitindo uma avaliação fidedigna da volemia, conforme citado no Quadro 25.

A estimativa da PVC pelo exame clínico pode ser útil para auxílio diagnóstico em situações de edema periférico (Quadro 26) e para prognóstico e acompanhamento terapêutico em pacientes com insuficiência cardíaca.

Pacientes com disfunção assintomática de VE com aumento de PVC clinicamente detectada têm maior chance de evoluir para IC e de terem hospitalização por sintomas de baixo débito cardíaco.

Quadro 25. Doenças que podem elevar a PVC por aumento da pressão nas câmaras direitas

Cardiomiopatia dilatada	Hipervolemia por insuficiência renal
Cor pulmonale	Obstrução da veia cava superior
Hipertensão pulmonar	Valvopatia tricúspide
Pericardite constritiva	

Quadro 26. Diagnóstico de edema periférico pela estimativa de PVC ao exame clínico

Causa do edema	PVC
Insuficiência cardíaca	Elevada
Insuficiência renal oligúrica	Elevada
Cirrose hepática	Normal ou baixa
Síndrome nefrótica	Normal ou baixa
Hipotireoidismo	Normal
Medicações	Normal
Insuficiência venosa periférica	Normal

Obs.: os dados acima refletem a PVC nas situações descritas, na ausência de outras doenças concomitantes que possam alterá-la.

A técnica consiste em localização do ângulo de Louis (junção entre o manúbrio e o corpo do esterno). O átrio direito está cerca de 5 cm abaixo desse ângulo. A PVC é estimada pelo método de Lewis, avaliando-se a coluna líquida, isto é, a coluna de sangue representada pelo ponto mais alto da ingurgitação venosa da jugular externa ou pulsação da jugular interna, no qual deve-se traçar uma linha paralela ao solo e medir a distância dessa linha até o ângulo de Louis. Valores normais são de 2 a 3 cm, que correspondem à pressão venosa expressa em centímetros de água. Pode-se converter a unidade pressórica para mmHg, lembrando-se que 1 mmHg corresponde a 1,36 cm de água. O valor, em centímetros, medido deve ser adicionado de 4,5 (distância até o átrio direito), obtendo-se então a PVC estimada. Essa conta pode ser usada com qualquer angulação da cabeça do paciente, porém é importante que o mesmo paciente seja sempre examinado com a mesma inclinação. Para minimizar erros, é habitual a aferição em 45° de inclinação. Essa técnica tende a ser bastante específica, isto é, dificilmente superestima-se o valor da PVC. Nitidamente é mais fácil a avaliação da veia jugular externa, que cruza o músculo esternocleidomastóideo e aparece facilmente com a compressão, pelo polegar, do ponto imediatamente acima da clavícula. Caso o paciente apresente ingurgitação em todo o trajeto venoso, deve-se elevar o decúbito até 90° para tentar se obter um ponto de ingurgitação superior. Se não houver visualização da veia jugular externa com a compressão inferior – conforme já descrito – provavelmente trata-se de situação com PVC baixa.

Há vários interferentes na aferição da PVC, como obstruções e angulações da jugular externa hipovolemia, alterações de decúbito e IC.

Insuficiência tricúspide tem baixo diagnóstico só pela ausculta; vários outros sinais podem ajudar: pulsação paraesternal esquerda, fígado pulsátil, aumento do sopro com a manobra de Rivero-Carvallo, pulso venoso com onda "v" aumentada. No BAV total, há várias alterações do pulso venoso, podendo originar onda "a" em canhão.

Estase jugular

Conforme já exposto, a avaliação do pulso venoso pode trazer muitas informações. O achado mais facilmente observável é a presença da ingurgitação venosa, mais comumente observada na jugular externa. Esse ingurgitamento é a estase jugular (Figura 19).

Percussão cardíaca

Apresenta pouquíssima utilidade na prática clínica diária e está praticamente abandonada. Tem baixa sensibilidade e especificidade para diagnóstico de cardiomegalia. A presença de som claro pulmonar nos espaços paraesternais esquerdos pode sugerir a presença de doença pulmonar obstrutiva crônica, com interposição de ar entre o esterno e o coração. A presença de som submaciço em região do foco auscultatório pulmonar pode sugerir dilatação da artéria pulmonar.

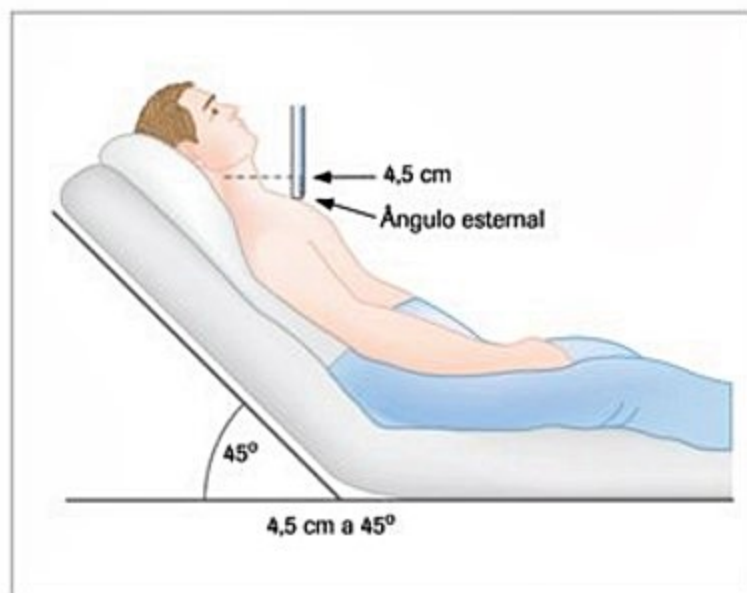



Figura 19. Avaliação de estase jugular.

Pressão arterial

A aferição da pressão arterial (PA) é de inestimável valor na propedêutica cardíaca. O método ideal é o invasivo, por meio de da canulação de alguma artéria periférica e avaliação das curvas pressóricas, porém só realizado em ambiente de terapia intensiva ou durante a realização de exames invasivos, como o cateterismo cardíaco. Rivi-Rocci, em 1896, foi o primeiro a aferir a PA de forma não invasiva com sucesso, com a utilização de um manguito e palpação do pulso para determinação da PA sistólica. Em 1901, Janeway percebeu sons emitidos pela artéria quando o manguito era desinsuflado e, em 1905, Nicolai Sergeyvich Korotkoff, por meio de da ausculta, descreveu os sons produzidos com a insuflação do manguito até níveis suprassistólicos e a desinsuflação até o zero, chamados de "cinco sons de Korotkoff" (Quadro 27).

Quadro 27. Os cinco sons de Korotkoff

Fase	Som auscultado	Base teórica
Fase 1 de Korotkoff ou K1	Súbito, forte, bem definido, que aumenta de intensidade	A pressão da bolsa iguala-se à pressão sistólica, com passagem parcial da onda de pulso arterial
Fase 2 de Korotkoff ou K2	Sucessão de sons soprosos, mais suaves e prolongados	Mudança do calibre arterial (de estreito para largo) dando origem a fluxo turbilhonado, com produção de sopro
Fase 3 de Korotkoff ou K3	Desaparecimento dos sons sopros e surgimento de sons mais nítidos e intensos (semelhantes ao da fase 1), que aumentam de intensidade	Com a diminuição da pressão da bolsa, a artéria permanece aberta na sístole, mas fechada na telediástole
Fase 4 de Korotkoff ou K4	Os sons tornam-se abruptamente mais suaves e abafados	A pressão da bolsa está no nível da pressão diastólica intra-arterial
Fase 5 de Korotkoff ou K5	Desaparecimento completo dos sons	Artéria permanece aberta durante todo o ciclo cardíaco

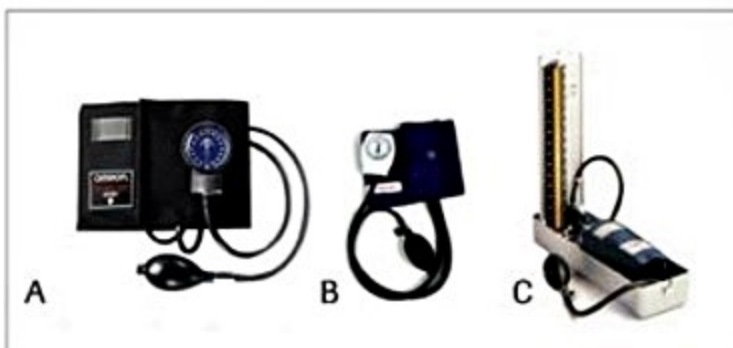



Figura 20. Alguns esfigmomanômetros.
A e B: esfigmomanômetros aneroides; C: esfigmomanômetro de coluna de mercúrio.

Hipotensão postural

Quando a síncope é de causa cardiovascular, em geral há queda da PA sistólica para níveis menores que 70 mmHg e PA média para menos que 40 mmHg.

A hipotensão postural é definida como a diferença da PA sistólica em 20 mmHg e/ou PA diastólica em 10 mmHg quando se compara a aferição da PA em decúbito dorsal horizontal após 5 minutos de repouso com a aferição da PA em decúbito ortostático (sentado ou de pé) após 3 minutos de repouso. Existem várias causas para hipotensão postural (Quadro 29)

A hipotensão postural é uma possível causa de pré-síncope e síncope.

Em idosos, pode ocorrer a queda da PA sistólica em até 20 mmHg após refeições.

Ausculta cardíaca

Para que a ausculta cardíaca seja compreendida, é necessário o conhecimento do ciclo cardíaco e de algumas noções sobre vibrações (Quadros 30 e 31).

A primeira bulha (B1)

A gênese do som da primeira bulha envolve cerca de quatro componentes, sendo o fechamento das valvas mitral e tricúspide o mais importante. Vários são os determinantes da intensidade da B1: posição da valva no início do seu fechamento (quanto mais baixa, maior o seu trajeto até o fechamento e maior o som), calcificação valvar (quanto maior, menor a vibração valvar e menor o som), pressão atrial sistólica (quanto maior, mais baixa a posição da valva antes de fechar), ascensão da pressão intraventricular na sístole e condição do tórax (quanto mais estruturas entre o coração e caixa torácica, menor o som).

A B1 em insuficiência mitral por endocardite infecciosa e por prolapso da valva mitral está normal.

É comum situações que culminam com intensidade variável de B1 (Quadro 36).

Quadro 28. Aferição da PA conforme as orientações das IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2002

1. Explicar o procedimento ao paciente, orientar para que não fale e mantê-lo em repouso sentado por 5 a 10 minutos, em ambiente calmo com temperatura agradável. Promover relaxamento para atenuar a hipertensão do avental branco.
2. Orientar para descruzar as pernas e verificar se está com a bexiga cheia ou se houve ingestão de café, álcool, alimentos ou se fumou nos últimos 30 minutos ou atividade física nos últimos 90 minutos.
3. Usar manguito de tamanho adequado para o paciente, 2 cm acima da fossa antecubital, posicionando a bolsa de borracha sobre a artéria braquial. A largura da bolsa deve corresponder a 40% da circunferência do braço e o comprimento deve envolver pelo menos 80%.
4. O braço do paciente deve ficar na altura do coração, com a palma da mão voltada para cima e cotovelo ligeiramente fletido.
5. Posicionar os olhos no nível da coluna de mercúrio ou do mostrador aneroide.
6. Palpar o pulso radial e inflar o manguito até que ele desapareça, tendo uma estimativa da pressão sistólica. Desinsuflar rapidamente e aguardar 1 minuto antes da próxima insuflação.
7. Posicionar a campânula do estetoscópio levemente na fossa antecubital, sobre a artéria braquial, com cuidado para evitar pressão excessiva.
8. Inflar o manguito rapidamente, de 10 em 10 mmHg, até ultrapassar em cerca de 20 a 30 mmHg o valor estimado para a pressão sistólica percebido pela palpação do pulso. Desinsuflar com velocidade constante de 2 a 4 mmHg até determinação da pressão sistólica, quando, então, deve-se aumentar a velocidade para 5 a 6 mmHg constante para evitar congestão venosa e desconforto ao paciente.
9. A pressão sistólica será determinada no momento do aparecimento do primeiro som (fase I de Korotkoff), seguida de batidas regulares que se intensificam de acordo com o aumento da velocidade da deflação. Determinar a pressão diastólica no desaparecimento do som (fase V de Korotkoff). Auscultar cerca de 20 a 30 mmHg abaixo do último som para confirmar seu desaparecimento completo e depois proceder à deflação rápida e completa. Quando os batimentos persistirem até o zero, determinar a pressão diastólica no abafamento dos sons (fase IV de Korotkoff), anotando os valores das sistólica, diastólica e zero.
10. Registrar os valores das pressões sistólica e diastólica, complementando com a posição do paciente, o tamanho do manguito e o braço em que foi feita a medida. Não arredondar os valores para zero ou cinco.
11. Esperar 1 a 2 minutos antes de realizar novas medidas.
12. Informar o paciente sobre os valores obtidos e a possível necessidade de acompanhamento.

Tabela 1. Dimensões recomendadas da bolsa inflável do manguito

Circunferência do braço (CM)	Denominação do manguito	Largura da bolsa (CM)	Comprimento da bolsa (CM)
5-7,5	Recém-nascido	3	5
7,5-13	Lactente	5	8
13-17	Criança	8	13
17-24	Adulto magro	11	17
24-32	Adulto	13	24
32-42	Adulto obeso	17	32
42-50	Coxa	20	42

Quadro 29. Causas de hipotensão postural

Desidratação/hipovolemia	Disautonomias primárias
Anemia grave	Disautonomias secundárias
Uso de medicações anti-hipertensivas	

Quadro 30. O ciclo cardíaco

Sístole: fase em que os ventrículos ejetam o sangue para os grandes vasos; período entre a primeira e a segunda bulhas; pequeno silêncio.

Diástole: fase em que há relaxamento ventricular e enchimento ventricular; período entre a segunda e a primeira bulhas; grande silêncio.

Em geral, com frequências cardíacas fisiológicas (menores que 100 bpm), a relação entre a diástole e a sístole é de 3:2, diminuindo progressivamente com o aumento da frequência cardíaca, chegando a 1:1 com FC > 120 bpm.

Quadro 31. Noções sobre vibrações acústicas

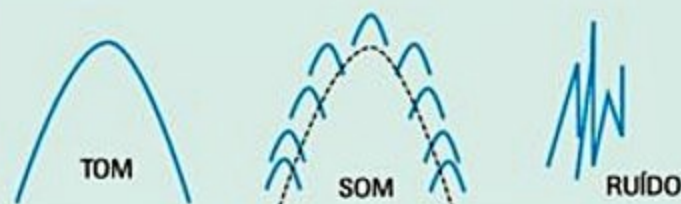
a) No ciclo cardíaco, os fenômenos elétricos precedem os mecânicos que por sua vez precedem os acústicos.

b) Fenômenos mecânicos produzem energia vibratória que pode ser transmitida à superfície corpórea, captada pelos sentidos humanos.

c) Define-se como 1 Hertz (Hz) o número de vibrações a cada segundo.

d) Existem vibrações de baixa frequência (< 10 Hertz), que são de maior amplitude e produzem movimentos visíveis e palpáveis como batimentos precordiais, pulsos arteriais e venosos. E há vibrações de alta frequência (> 20 Hertz), que são as vibrações dos ruídos, sopros e atritos.

e) São três tipos de vibrações:
Tom: vibrações simples, organizadas; sinusoidal
Som: vibrações complexas, com vários tons; é periódico, não sinusoidal
Ruído: vibrações não harmônicas, totalmente irregulares

TOM SOM RUÍDO

f) Qualidades da vibração:
Altura: depende da frequência das vibrações, diferencia som grave de agudo. Ouvido só capta de 20 a 20.000 Hz. Altas frequências = som agudo; baixas frequências = som grave.
Intensidade: depende da amplitude, diferencia sons fracos de fortes.
Timbre: é a capacidade de diferenciar vibrações de mesma altura e intensidade
Duração: tempo total decorrido da vibração

g) Vibrações do ciclo cardíaco em geral têm frequência de 20 a 500 Hz, com intensidade igual ou menor a 10 decibéis.

Quadro 32. O estetoscópio

a) Estetoscópio – etmologia: *stethos* = peito, *sckops* = mediador.
b) Inventado por Rennè Lãnnec, na França, em 1819.
c) Pode ser monoauricular, usado apenas em obstrícia ou biauricular, de uso rotineiro pelos médicos.
d) Componentes: diafragma, com ou sem campânula, tubos condutores e peças auriculares (Figura 21A).
e) O diafragma é o componente em forma de disco, que idealmente deve ter uma película de material plástico que encosta na pele, de 2 a 2,5 cm de diâmetro, acoplada em um suporte de 0,5 a 0,7 cm de profundidade.
f) Os tubos condutores devem ser curtos – de 25 a 30 cm; quanto mais rígidos e com menor diâmetro interno, melhor a qualidade do som.
g) O diafragma capta melhor os sons de média e alta frequência.
h) A campânula é o componente que pode ou não existir, tem formato de sino. Alguns estetoscópios modernos têm apenas o diafragma, porém com a película móvel para dentro, quando pressionada na pele, fazendo o papel de uma campânula (Figura 21B).
i) A campânula, quando encostada suavemente na pele, sem tensão, capta melhor sons de baixa frequência.
j) As peças auriculares estão, em geral, acopladas em uma armação metálica curva. Deve-se posicioná-las nos ouvidos voltadas para a frente.

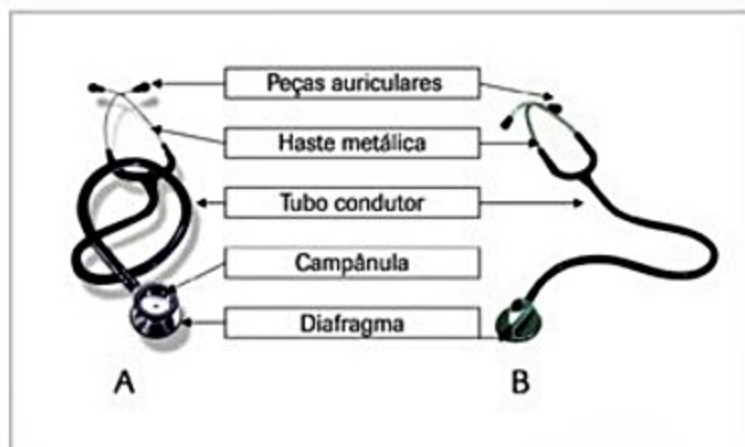



Figura 21. Tipos de estetoscópio.

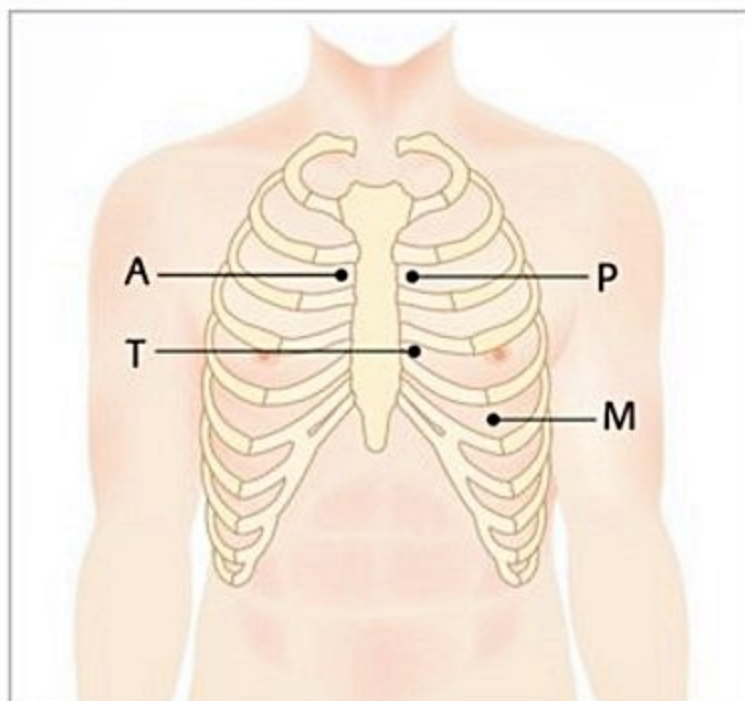



Figura 22. Focos de ausculta cardíaca.

Quadro 33. Como auscultar a B1

a) usar o diafragma do estetoscópio. Palpar pulso periférico ou central concomitantemente à ausculta.

b) auscultar as áreas ventriculares esquerdas, ápice cardíaco e espaços paraesternais altos.

c) a B1 é mais duradoura e menos intensa que B2.

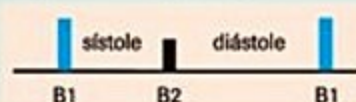
d) a B1 é a somatória dos componentes M1 (som originado do fechamento da mitral) que precede o T1 (som originado do fechamento da tricúspide).

e) normalmente não é possível distinguir, em nenhuma fase do ciclo cardíaco, M1 de T1, ouvindo-se apenas a B1.

f) B1 é usualmente mais alta que B2 no foco mitral e em borda esternal esquerda baixa (tricúspide).

g) o som auscultado lembra o som da sílaba "TUM", que ocorre imediatamente antes ou coincidente com o pulso carotídeo.

h) B1 mais baixa que B2 no foco mitral ou tricúspide: hipofonese de B1 – representada pelo esquema abaixo:

i) B1 mais alta que B2 no foco aórtico e pulmonar: hiperfonese de B1 – representada pelo esquema abaixo:

Quadro 34. Causas de B1 hiperfonética

Causas de B1 hiperfonética	Base teórica
Tórax fino	Poucas estruturas se interpondo entre o coração e a superfície cutânea
Pneumotórax	Aproximação do coração na caixa torácica
Estenose mitral	Implica obstáculo no enchimento ventricular, com posição baixa no início do fechamento e aumento da pressão sistólica atrial
Estenose tricúspide	Idem à estenose mitral
Defeito do septo interventricular	Aumento do fluxo transvalvular, com *shunt* da esquerda para direita
Insuficiência cardíaca de alto débito	Aumento do fluxo transvalvular
Intervalo PR no ECG curto	Implica fechamento das valvas enquanto elas estão baixas
Taquicardia	Diminui enchimento ventricular, permitindo plano valvar mais baixo no início do seu fechamento
Hipertireoidismo	Idem à taquicardia
Hipertensão arterial sistêmica	Aumenta a velocidade de ascensão da pressão intraventricular na sístole, o que implica fechamento mais rápido das valvas atrioventriculares

Quadro 35. Causas de B1 hipofonética	
Causas de B1 hipofonética	**Base teórica**
Doença pulmonar obstrutiva crônica	Interposição de ar com distanciamento entre o coração e a superfície cutânea
Obesidade	Interposição de estruturas com distanciamento entre coração e a superfície cutânea
Parede torácica aumentada por aumento da massa muscular ou mamas	Idem à obesidade
Derrame pericárdico	Idem à obesidade
Insuficiência cardíaca	Ascensão lenta da pressão intraventricular na sístole, com fechamento valvar atrioventricular com cúspides próximas ao plano de aposição
Insuficiência mitral	Cúspides próximas ao plano de aposição no fechamento
Insuficiência tricúspide	Idem à insuficiência mitral
Intervalo PR no ECG longo	Maior tempo de enchimento com elevação das cúspides até próximo ao plano de aposição
Bradicardia	Idem ao anterior
Bloqueio de ramo esquerdo	Mecanismo incerto, talvez por disfunção ventricular associada
Insuficiência aórtica	Aumento rápido da pressão de enchimento ventricular, com elevação das cúspides para próximo do plano de aposição
Estenose aórtica	Aumento da pressão diastólica final de VE

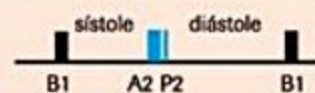
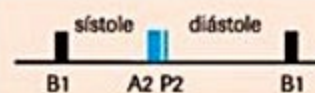
Quadro 36. Causas de intensidade de B1 variável	
Extrassístoles	Tamponamento cardíaco
Fibrilação atrial	Dissociação atrioventricular (BAVt, TV)

Quadro 37. Causas de desdobramento audível de B1	
Retardo do 1º componente (M1)	**Retardo do 2º componente (T1)**
Bloqueio de ramo esquerdo	Bloqueio de ramo direito
Extrassístole de VD	Estrassístole de VE
Estenose mitral	Marca-passo em VE
Mixoma de átrio esquerdo	Taquicardia ventricular com morfologia de BRD
	Ritmo idioventricular com morfologia de BRD
	Comunicação interatrial
	Estenose tricúspide
	Doença de Ebstein
	Mixoma atrial direito

Alguns outros ruídos cardíacos podem mimetizar o desdobramento de B1: estalido de abertura, estalido protossistólico e B4.

A segunda bulha (B2)

A origem do som da segunda bulha é decorrente do fechamento das valvas sigmóideas (pulmonar e aórtica). Assim como ocorre na B1, o principal determinante para a intensidade do som é a posição das valvas no início do seu fechamento. É resultante da somatória dos componentes A2 (fechamento da aórtica) e P2 (fechamento da pulmonar). A2, por depender da sístole do VE, que tem mais massa e mais força e esvazia-se mais precocemente que o VD, ocorre antes que P2.

Quadro 38. Como auscultar B2
a) Usar o diafragma do estetoscópio. Palpar pulso central ou periférico concomitante à ausculta.
b) Auscultar as áreas paraesternais altas (ao redor do 2º espaço intercostal) e baixas, áreas ventriculares esquerdas e ápice cardíaco.
c) A B2 tende a ser mais intensa que B1.
d) É mais bem audível nos focos pulmonar e aórtico, sendo também auscultada em todo o precórdio e no ápice, em decúbito dorsal, com cabeceira elevada em torno de 30º com o plano horizontal.
e) B2 é a somatória de P2 (som originado do fechamento da valva pulmonar) e de A2 (som originado do fechamento da valva aórtica) e ocorre logo após o pulso carotídeo.
f) Na expiração, a B2 é única, não se diferenciando A2 e P2 e o som auscultado é semelhante ao da sílaba "TA":
sístole diástole B1 A2 P2 B1
g) Na inspiração, há o desdobramento de B2, pelo retardo de P2, já que a valva pulmonar fecha-se depois pelo maior volume sanguíneo no VD decorrente do aumento do retorno venoso – o som auscultado é semelhante ao da sílaba "TRA":
sístole diástole B1 A2 P2 B1
h) B2 pouco audível nos focos pulmonar e aórtico – B2 hipofonética: representada no esquema abaixo:
sístole diástole B1 B2 B1
i) B2 audível difusamente, com intensidade aumentada – B2 hiperfonética: representada no esquema a seguir:
sístole diástole B1 B2 B1

Quadro 39. Causas de hipofonese de B2

Causa de B2 hipofonética	Base teórica
Estenose aórtica	Calcificação valvar
Estenose pulmonar	Calcificação valvar
Insuficiência cardíaca de baixo débito	Menor volume ejetado e retenção de volume que eleva às cúspides até próximo ao plano de aposição
Insuficiência aórtica	Por incapacidade de aposição correta dos folhetos e pela diminuição da pressão diastólica

Quadro 40. Causas de hiperfonese de B2

Causa de B2 hiperfonética	Base teórica
Hipertensão arterial sistêmica	Aumentam a pressão sobre o aparelho valvar, implicando fechamento da valva a partir de ponto mais distante do plano de aposição
Hipertensão pulmonar (primária ou secundária a valvopatias, comunicação interatrial, insuficiência cardíaca etc.)	Idem à hipertensão arterial sistêmica
Coarctação da aorta	Aumento do anel aórtico
Aneurisma de aorta ascendente	Idem ao anterior
Tetralogia de Fallot	Arco aórtico anterior e mais próximo à superfície cutânea
Transposição das grandes artérias	Idem ao anterior

Quadro 41. Causas de desdobramento amplo de B2

Bloqueio de ramo direito	Hipertensão pulmonar
Comunicação interatrial	Extrassístole de VE
Estenose pulmonar	Marca-passo no VE
IC direita	Ritmo idioventricular de VE
Comunicação interventricular	Síndrome de Wolff-Parkinson-White
Insuficiência mitral	

Quadro 42. Causas de B2 desdobrada fixa

Comunicação interatrial	Falência de VD
Hipertensão pulmonar	Obstrução a via de saída de VD

Quadro 43. Causas de desdobramento paradoxal de B2

Estenose aórtica	Hipertensão arterial sistêmica
Bloqueio de ramo esquerdo	Persistência do canal arterial
Extrassístole de VD	Insuficiência aórtica
Marca-passo no VE	Cardiomiopatia hipertrófica

Quadro 44. Causas de B2 única

Estenose aórtica grave	Atresia tricúspide
Hipertensão pulmonar	Bloqueio de ramo esquerdo
Atresia pulmonar	Tetralogia de Fallot

A terceira bulha (B3)

A terceira bulha é um som de baixa frequência, cuja origem ainda não é completamente conhecida, mas está associada a aumento de dimensões ventriculares e/ou a enchimento ventricular. Ocorre após a B2, durante a fase de enchimento rápido ventricular, coincidente com o descenso "y" (das ondas de pressão atriais) e provavelmente decorrente a uma limitação súbita à movimentação ventricular ao longo do seu maior eixo, durante o enchimento ventricular. Pode ser consequente a alterações de VD e/ou VE. Em crianças e adultos jovens, é frequente a presença de B3 sem significado clínico, porém B3 em adultos, em geral, com mais de 40 anos é marcador de ventrículo com dimensões aumentadas e com pouca complacência.

Quadro 45. Como auscultar B3

a) Usar a campânula do estetoscópio. Palpar pulso periférico ou central concomitantemente.

b) B3 de VE é mais bem audível no ápice cardíaco, em decúbito lateral esquerdo, sem alteração com a inspiração.

c) B3 de VD é mais bem audível na borda esternal esquerda baixa e aumenta com a inspiração profunda.

d) A B3 vem imediatamente após o pulso carotídeo.

sístole diástole
B1 B2 B3 B1

A B3 patológica em geral tem um timbre diferente das bulhas normais, com intensidade e timbre mais alto, chamado de galope. A B3 pode ser decorrente de alterações no ventrículo direito e/ou esquerdo, sendo chamada de galope ventricular; por vezes é palpável e pode ficar mais nítida com massagem do seio carotídeo – após bradicardia e pode ser intensificada ou mesmo precipitada por exercício aeróbico ou isométrico. Em geral, pacientes com galope ventricular esquerdo têm pressão atrial esquerda maior que 20 mmHg, pressão diastólica final maior que 15 mmHg e aumento dos níveis de peptídeo natriurético atrial. A presença de B3 patológica tem baixa sensibilidade, mas alta especificidade para tais parâmetros. Além de auxílio diagnóstico, a B3 é marcador de pior prognóstico em pacientes com disfunção ventricular assintomática e naqueles com IC. Nos estados hiperdinâmicos (cor anêmico, hipertireoidismo, gravidez, beribéri, sepse etc.) é possível a presença de B3, sem necessariamente haver disfunção ventricular.

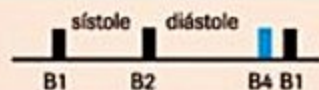
Quadro 46. Causas de galope ventricular: B3 patológica

Cardiomiopatia dilatada	Insuficiência mitral crônica
Insuficiência cardíaca diastólica	Insuficiência aórtica crônica
Cardiomiopatia isquêmica	Estados hiperdinâmicos

A quarta bulha (B4)

Quadro 47. Como auscultar B4

a) Usar a campânula do estetoscópio. Palpar pulso periférico ou central concomitantemente.
b) B4 de VE é a única audível; é mais bem audível no ápice cardíaco, em decúbito lateral esquerdo, sem alteração com a inspiração.
c) A B4 coincide com a sístole atrial e é concomitante com a onda "a" do pulso venoso jugular.

sístole diástole
B1 B2 B4 B1

A B4 patológica é consequente à diminuição da distensibilidade do ventrículo esquerdo.

Quadro 48. Causas de galope atrial: B4 patológica

Cardiopatia hipertensiva	Fase aguda do IAM
Estenose aórtica	Aneurisma de VE
Cardiomiopatia hipertrófica	Discinesia de VE

Estalido de abertura

O estalido de abertura (EA) é um ruído oriundo de vibração de valva estenótica, que ocorre logo após a 2ª bulha, sendo seco, curto e de alta frequência (agudo). É patognomônico de estenose mitral ou tricúspide. Além de ajudar no diagnóstico, pode auxiliar a identificar a gravidade do grau de estenose: quanto maior a distância de B2, menor a gravidade e vice-versa.

O EA da mitral pode ser palpável em borda esternal esquerda baixa, quando em decúbito lateral esquerdo, sem alteração com inspiração. Algumas situações provocam estenose mitral sem estalido: calcificação intensa, estenose leve sem alteração hemodinâmica, hipertensão pulmonar com desvio do VE para trás e estenose mitral e insuficiência aórtica (por interferência da regurgitação na mitral, impedindo o estalido).

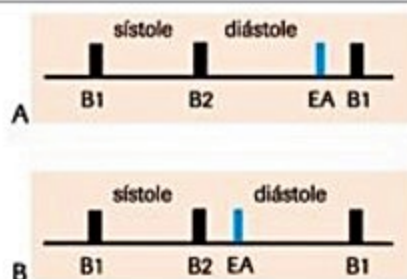



Figura 23. (A): Estenose mitral ou triscúspide discreta; (B): estenose mitral ou tricúspide importante.

Estalidos sistólicos

Os estalidos sistólicos (ES) são ruídos curtos, secos e de alta frequência, audíveis entre B1 e B2, isto é, no intervalo sistólico. Podem ser proto, meso e telessistólicos.

Os estalidos protossistólicos têm importância clínica, são de origem vascular e são consequentes à súbita ejeção de sangue para aorta ou pulmonar dilatada. Ocorrem no início da sístole, são curtos e de alta frequência.

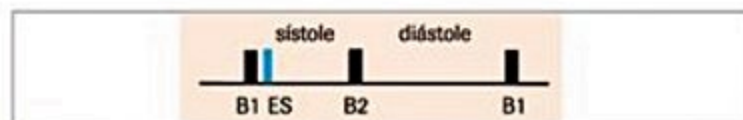



Figura 24. Estalido protossistólico.

O estalido protossistólico pulmonar tipicamente aumenta com inspiração e pode ser decorrente de estenose pulmonar moderada, dilatação pulmonar e comunicação interatrial e hipertensão pulmonar grave – Eisenmenger. O estalido protossistólico aórtico pode ocorrer por lesões valvares aórticas: estenose aórtica, insuficiência aórtica, ectasia e aneurisma da aorta, coartação de aorta, outras alterações congênitas da aorta.

Os estalidos meso e telessistólicos são de pouca importância clínica, em geral, por causas não cardíacas: pericardite, pleurites, movimento condrocostal ou condroesternal em Marfan, *pectus excavatum*, tumores, ascite etc.

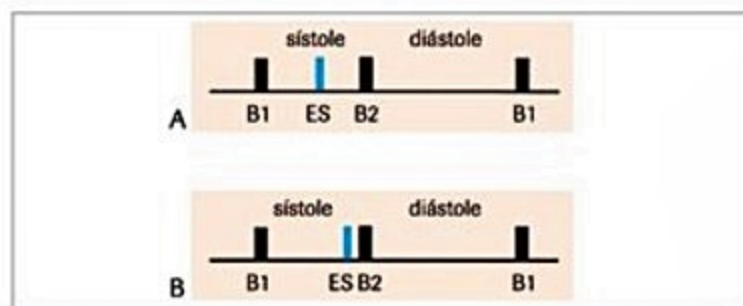



Figura 25. (A) estalido mesossistólico; (B) estalido telessistólico.

Sopros cardíacos

Os sopros cardíacos são manifestações habituais das valvopatias e de cardiopatias congênitas, sendo muito mais precoces do que o aparecimento dos sintomas decorrentes da desadaptação cardíaca ao problema valvar ou anatômico. Portanto, é de fundamental importância o reconhecimento precoce de sopros cardíacos, o que tem implicação não só diagnóstica, mas também prognóstica. Há relatos que apontam que a ausculta cardíaca tem sensibilidade de 70% e especificidade de 98% para o diagnóstico de valvopatia, obviamente esses valores variam demais em relação à experiência do examinador.

A ausculta de um sopro implica analisar sempre:

- Intensidade.
- Frequência (ou som, ou altura).
- Timbre.
- Configuração.
- Cronologia.
- Duração.
- Localização.
- Irradiação.

Intensidade

A intensidade de um sopro depende da quantidade e da velocidade do sangue no local da ausculta e tecidos entre a estrutura cardíaca e o local ausculatório. É manifestação da amplitude das vibrações acústicas. Pode ser classificada em 6 graus – quanto menor o grau, mais fraco o sopro e quanto maior, mais forte:

- Grau I ou +/6+ (uma cruz em seis): difícil de ser auscultado, porém detectável, às vezes só com manobras é evidenciado.
- Grau II ou 2+/6+: sopro ainda leve, porém imediatamente detectável.
- Grau III ou 3+/6+: sopro moderadamente alto e frequentemente com irradiação.
- Grau IV ou 4+/6+: sopro alto e com frêmito palpável.
- Grau V ou 5+/6+: sopro muito alto, porém ainda é necessário o uso do estetoscópio para identificá-lo; por vezes perceptível apenas com parte do estetoscópio encostado sob a pele.
- Grau VI ou 6+/6+: sopro muito alto e sem necessidade do uso do estetoscópio para identificá-lo; pode ser perceptível apenas com a aproximação do estetoscópio da pele (sem encostar).

A análise é subjetiva e não há correlação nítida entre o grau do sopro e a gravidade de uma valvopatia, porém alterações de um sopro com o tempo tem implicação diagnóstica e prognóstica.

Frequência

A frequência do sopro depende do número de vibrações por segundo e também da velocidade de propagação. O sopro pode ter alta ou baixa frequência e, conforme já citado, aqueles são mais bem auscultados com o diafragma e estes com a campânula do estetoscópio.

Em geral, os de alta frequência (agudos) são originados por corrente sanguínea que percorre orifícios pequenos e com grande gradiente de pressão e os de baixa frequência (graves) por correntes de baixa velocidade, que percorrem orifícios grandes com baixo gradiente de pressão.

Timbre

O timbre – em acústica – é a qualidade que permite distinguir sons de mesma frequência e amplitude produzidos por instrumentos diferentes. São vários timbres possíveis nos sopros: musical, piante, rascante, raspante, aspirativo, ruflar, jato de vapor, tipo surdo, tipo ronco, sibilante, rangente, anfórico, entre outros.

Quadro 49.

Timbre	Situação associada
Aspirativo	Insuficiência aórtica e insuficiência pulmonar
Musical	Rotura de cordoalha tendínea
Jato de vapor	Insuficiência mitral e comunicação interventricular
Ruflar	Estenose mitral e tricúspide
Raspante	Estenose aórtica e pulmonar
Áspero	Atrito pericárdico
Piante	Fenômeno de Gallivardin – irradiação do sopro da estenose aórtica para o foco mitral, com timbre característico

Configuração

A configuração de um sopro é o formato que adquire, baseado em gráficos de fonoaudiograma. Pode ser: em crescendo, em descrescendo, em crescendo-decrescendo ou em platô.

Configuração "em crescendo"

Configuração "em decrescendo"

Configuração "em diamante"

Configuração "platô"

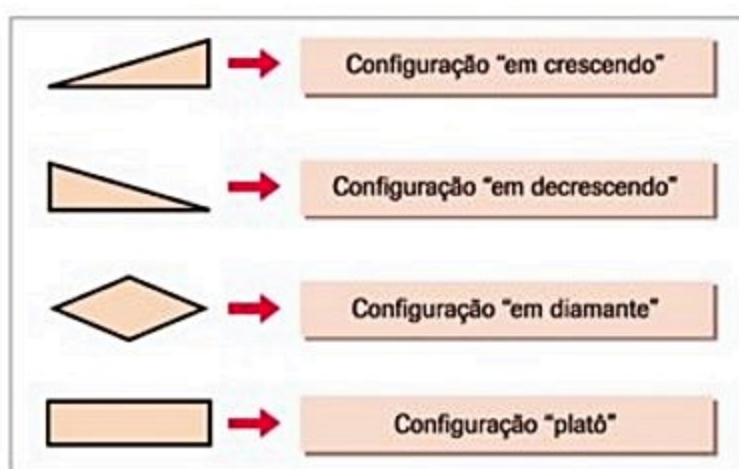



Figura 26. Configuração de sopro.

Cronologia

A cronologia é a fase do ciclo cardíaco em que os sopros ocorrem. Podem ser:

- Sistólicos;
- Diastólicos;
- Sistólicos – diastólicos;
- Contínuos.

A melhor forma de saber a cronologia de um sopro é fazendo ausculta cardíaca concomitante à palpação do pulso radial ou carotídeo. Sons auscultados durante a palpação do pulso são sistólicos e durante a ausência do pulso são diastólicos.

Duração

A duração de um sopro é o quanto da sístole e/ou da diástole é ocupado pelo sopro. Frequentemente tem implicação diagnóstica e prognóstica. Podem ser divididos de acordo com o Quadro 50.

Localização

A localização de um sopro é, por definição, o local onde é mais bem audível. Frequentemente está em algum

Quadro 50. Duração dos sopros

Sistólico	Protossistólico
	Mesossistólico
	Telessistólico
	Holossistólico
Diastólico	Protodiastólico
	Mesodiastólico
	Telediastólico (pré-sistólico)
	Holodiastólico
Contínuo (sistólico e diastólico)	

dos focos principais de ausculta, podendo ser definido como sopro mitral, tricúspide, aórtico ou pulmonar. Também é possível nomear a localização pela posição anatômica, como paraesternal esquerdo ou direito altos (também chamados de sopros da base cardíaca), borda esternal esquerda, borda esternal esquerda baixa e ápice cardíaco.

Irradiação

Os sopros podem se irradiar a partir de sua localização para diversos pontos. Normalmente são audíveis nas regiões ao lado da sua intensidade máxima, sendo habitualmente audíveis ao longo de todo o precórdio. Porém, é possível irradiação para fúrcula, carótidas, região axilar, dorso e abdome superior. A irradiação do sopro ajuda na identificação da intensidade e da localização dele.

Quadro 51. Irradiação do sopro

Mitral	Axila, dorso
Tricúspide	Região epigástrica
Aórtico	Fúrcula, carótida

Os lugares mais importantes para ausculta, que permitem realizar a maioria dos diagnósticos, estão exemplificados na figura acima e são chamados focos de ausculta. A ausculta cardíaca é a captação do último fenômeno do ciclo cardíaco. O ciclo cardíaco inicia-se com uma atividade elétrica, que confere uma energia potencial, a qual gera energia mecânica responsável pela impulsão do sangue. O sangue em movimento gera energia acústica, que pode ser captada pela audição, facilitada e amplificada pelo estetoscópio, de forma que alterações elétricas ou anatômicas que alterem o ciclo cardíaco normal também vão alterar, por fim, as vibrações acústicas emitidas pelo coração. Portanto, por meio da ausculta cardíaca é possível inferir alterações elétricas, fisiológicas e anatômicas cardíacas.

Principais causas de sopros cardíacos

A melhor forma de interpretar um sopro cardíaco e inferir sua causa é classificando inicialmente o sopro em sistólico, diastólico ou contínuo. Deve-se sempre auscultar o tórax concomitante à palpação do pulso arterial, seja periférico (habitualmente o radial) ou central (carotídeo ou femoral). Sopros auscultados concomitantes à palpação do pulso serão sopros sistólicos; enquanto aqueles auscultados sem percepção do pulso arterial serão sopros diastólicos. Todo precórdio deve ser auscultado, porém com ênfase nos focos cardíacos, que são os lugares de maior percepção das vibrações acústicas oriundas das valvas. Os focos superiores, ou focos da base, correspondem às valvas aórtica e pulmonar e os focos inferiores, ou focos do ápice, representam às valvas mitral e tricúspide. Após definir se um sopro é sistólico ou diastólico, deve-se procurar o foco em que é mais bem audível e, na sequência, definir sua duração e configuração. Dessa forma, a maioria dos sopros são diagnosticados. Deve-se ressaltar que é possível e relativamente frequente a presença de sopro sistólico e diastólico oriundo da mesma valva, porém tais sopros sempre terão frequência, timbre, configuração e duração diferentes, o que não deve ser confundido com sopro contínuo, que apresenta timbre e duração semelhante na sístole e diástole.

Os quatro passos fundamentais para o diagnóstico correto de um sopro:

1. Classificar em sistólico ou diastólico.
2. Definir melhor foco de ausculta.
3. Definir duração.
4. Definir configuração.

O Quadro 52 exemplifica as principais causas de sopros cardíacos.

Na prática médica diária existem quatro padrões de sopros mais comuns que podem ser facilmente diagnosticados observando os esquemas a seguir.

Primeiro padrão: sopro mesossistólico, em crescendo-decrescendo (ou diamante) nos focos da base

Caracteristicamente representam sopro de passagem de sangue em valva sigmóidea (aórtica ou pulmonar) com obstrução ao fluxo ou com hiperfluxo valvar. Pode representar estenose da valva aórtica ou estenose da valva pulmonar. O sopro tem configuração em crescendo-decrescendo, tendo em vista que a ejeção do sangue é progressivamente maior quanto maior a pressão na sístole ventricular, e a obstrução valvar só é vencida após altas pressões – o que ocorre no meio da sístole. A diferenciação entre os sopros aórtico e pulmonar pode ser feita com os dados dispostos no Quadro 53.

B1 B2 B1

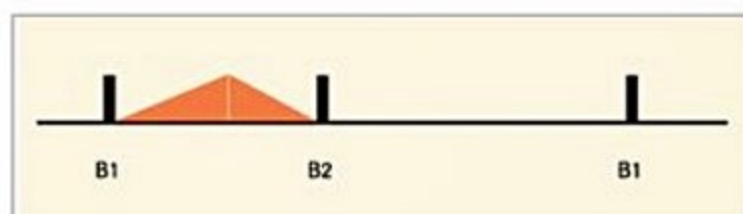



Figura 27. Primeiro padrão de sopro.

Quadro 52. Principais sopros cardíacos

Sopros sistólicos	
	Aórtico
Mesossistólicos	Sopro inocente
	Hiperfluxo aórtico por anemia, gestação, sepse, tireotoxicose, insuficiência aórtica pura, comunicação interatrial sem hipertensão pulmonar, comunicação interventricular sem hipertensão pulmonar, BAV total
	Esclerose da valva aórtica
	Estenose da valva aórtica
	Estenose subvalvar aórtica
	Estenose supravalvar aórtica
	Obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo na cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva
	Presença de prótese valvar
	Aneurisma de aorta torácica
	Pulmonar
Mesossistólicos	Sopro inocente de Still
	Sopro inocente da vibração do tronco pulmonar
	Hiperfluxo pulmonar por anemia, gestação, sepse, tireotoxicose, insuficiência pulmonar pura, BAV total
	Estenose da valva pulmonar
	Dilatações da artéria pulmonar
	Mitral
Holossistólico	Insuficiência mitral
Meso/ telessistólico	Insuficiência mitral por prolapso da valva mitral
	Insuficiência mitral por disfunção do músculo papilar
Protossistólico	Insuficiência mitral aguda
	Insuficiência mitral na vigência de estenose mitral
	Tricúspide
Holossistólico	Insuficiência tricúspide
Meso/ telessistólico	Insuficiência tricúspide por prolapso da valva tricúspide
Protossistólico	Insuficiência tricúspide primária (p. ex., por endocardite infecciosa)
	Borda esternal esquerda baixa
Holossistólico	Comunicação interventricular
Protossistólico	Comunicação interventricular com hipertensão pulmonar
Sopros diastólicos	
	Aórtico
Protodiastólico	Insuficiência aórtica
Pulmonar	
Protodiastólico	Insuficiência pulmonar
	Mitral
Mesodiastólico	Estenose mitral
	Sopro de Carey-Coombs
	Sopro de Austin-Flint
	Mixoma atrial
	Hiperfluxo mitral por insuficiência mitral, anemia, gravidez, tireotoxicose, sepse, BAV total
Telediastólico	Reforço pré-sistólico do sopro da estenose mitral
	BAV total
	Tricúspide
Mesodiastólico	Estenose tricúspide
	Hiperfluxo tricúspide por insuficiência tricúspide, anemia, gravidez, tireotoxicose, sepse, BAV total
	Borda esternal esquerda
Protodiastólico	Estenose da artéria coronária descendente anterior (sopro de Dock)
Sopros contínuos	
Persistência do canal arterial	
Fístula atrioventricular contínua	
Aneurisma roto do seio de Valsalva	
Coronária anômala	
Sopro venoso inocente cervical (*venous hum*)	
Sopro mamário inocente (*soufflé mamário*)	
Circulação colateral brônquica	
Janela aortopulmonar	
Outros *shunts* arteriovenosos	

Quadro 53. Diferença entre os sopros aórtico e pulmonar

Estenose aórtica	**Estenose pulmonar**
Mais bem audível no foco aórtico	Mais bem audível no foco pulmonar
Pode ter frêmito aórtico	Pode ter frêmito pulmonar
Pode estar acompanhada de pulso anacrótico ou *parvus et tardus*	Não altera pulso periférico
Irradiação frequente para fúrcula e carótida	Pouca irradiação para fúrcula e não irradia para carótidas
Não se altera significativamente na inspiração	Aumenta intensidade na inspiração profunda

Há tendência em estenose aórtica anatomicamente importante quando:

- Pulso anacrótico.
- Frêmito.
- Pico do sopro tardio (próximo de B2).
- B2 única.
- Desdobramento paradoxal de B2.

Destaca-se que a presença de sopro mesossistólico em base frequentemente é consequente à doença valvar, mas é possível também por qualquer outra causa de obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo, como doen-

ças supra e subvalvar, além de cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva. A diferenciação entre essas causas é difícil, no Quadro 54 há algumas dicas diagnósticas.

Segundo padrão: sopro prodiastólico, em decrescendo, nos focos da base

B1 B2 B1

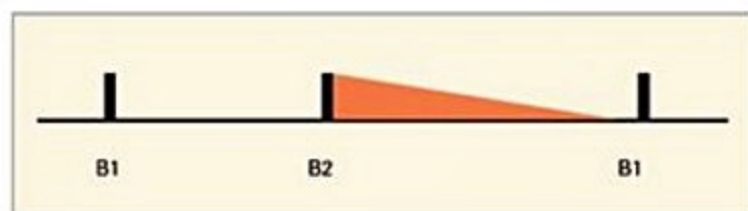



Figura 28. Segundo padrão de sopro.

Esse sopro representa a regurgitação se sangue através das valvas aórtica ou pulmonar. Quando a valva é insuficiente, logo no início da diástole já ocorre refluxo de sangue para o interior do ventrículo, caracterizando sopro prodiastólico. Esses sopros têm um timbre característico: aspirativo. Representam insuficiência aórtica ou pulmonar e podem ser diferenciados pelo Quadro 55.

Na insuficiência aórtica anatomicamente importante há grande regurgitação de sangue para o interior do ventrículo esquerdo na diástole e consequentemente aumento do volume diastólico final, o que implica também aumento volume sistólico, com elevação do pico sistólico de pressão. Esse pico sistólico de pressão é transmitido para todo o território arterial, podendo trazer uma série de sinais propedêuticos característicos da regurgitação aórtica, conforme descrito a seguir:

- Sinal de Musset: balanço da cabeça a cada batimento cardíaco.
- Sinal de Traube: ausculta de som sistólico e diastólico (também chamado de *pistol shot*) na artéria femoral.
- Sinal de Duroziez: ausculta de sopro arterial femoral sistólico e diastólico quando essa artéria é parcialmente comprimida.
- Pulso de Quincke: pulsação capilar sincrônica com os batimentos cardíacos no leito ungueal.
- Sinal de Mueller: vibração sistólica da úvula.
- Sinal de Becker: pulsação visível da artéria da retina e das pupilas.
- Sinal de Hill: pressão sistólica poplítea maior ou igual a 60 mmHg em relação à pressão braquial.
- Sinal de Mayne: diminuição de mais de 15 mmHg da pressão diastólica braquial após o braço permanecer elevado.
- Sinal de Rosenbach: pulso hepático sistólico.
- Sinal de Gerhard: pulso esplênico sistólico.

É possível ocorrer o sopro de Austin Flint na insuficiência aórtica grave, que é um sopro mesodiastólico mitral que aparece por compressão relativa do anel valva mitral.

São marcadores de insuficiência aórtica anatomicamente importante:

- Frêmito aórtico.
- Sopro holodiastólico.
- Pressão de pulso alargada.
- sopro de Austin Flint.

Terceiro padrão: sopro holossistólico, em platô, nos focos do ápice

B1 B2 B1

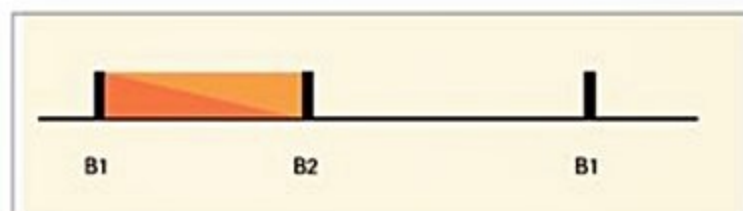



Figura 29. Terceiro padrão de sopro.

Esse sopro aparece pela regurgitação de sangue de câmara de alta pressão para câmara de baixa pressão durante a sístole ventricular. Representa habitualmente insuficiência das valvas mitral e tricúspide, além de comunicação interventricular. Quando a valva mitral ou tricúspide é insuficiente, logo no início da sístole ventricular a pressão ventricular é maior que a pressão atrial, proporcionando regurgitação de sangue continuamente

Quadro 54. Diferenciação dos sopros oriundos por obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo

	Valvar	Supravalvar	Subvalvar – discreto	Cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva
Pressão pulso pós-ES	↑	↑	↑	↓
Valsalva	↓	↓	↓	
IAo associada	Comum > 40 anos	Rara	Esporádica	Não há
B4	Só se grave	Incomum	Incomum	Comum
Desdobramento paradoxal B2	Esporádico	Não	Não	Comum
Clique de ejeção	Comum, exceto em calcificação	Não	Não	Incomum
Sopro e frêmito máximos	2º EICD	1º EICD	2º EICD	4º EICE
Pulso carotídeo	Normal ou anacrótico	Normal	Normal ou anacrótico	Rápido
Calcificação valvar	Comum > 40 anos	Não	Não	Não
Dilatação da aorta ascendente	Comum > 40 anos	Rara	Rara	Rara

Quadro 55. Diferença entre os sopros que representa insuficiência aórtica ou pulmonar

Insuficiência aórtica	Insuficiência pulmonar
Mais bem audível no foco aórtico acessório (3º espaço intercostal da borda esternal direita)	Mais bem audível no foco pulmonar
Pode ter frêmito aórtico	Pode ter frêmito pulmonar
Pode estar acompanhada de pulso dicrótico	Não altera pulso dicrótico
Pode estar acompanhada de pressão de pulso divergente	Não altera pressão arterial
Pouca variação com a respiração	Aumenta intensidade com a inspiração profunda
Pode estar acompanhada de múltiplos sinais propedêuticos periféricos	Não apresenta outras alterações significativas

ao longo da sístole, configurando um sopro em platô. Tem o timbre característico como em jato de vapor. A diferenciação entre a insuficiência mitral e tricúspide pode ser feita com os dados do Quadro 56.

Quadro 56. Diferença entre os sopros que representam insuficiência mitral ou tricúspide

Insuficiência mitral	Insuficiência tricúspide
Mais bem audível no foco mitral	Mais bem audível no foco tricúspide
Irradia para axila	Pouca irradiação
Mais bem auscultada em decúbito lateral esquerdo	Mais bem auscultada ao final da inspiração profunda

A insuficiência mitral é anatomicamente importante quando:

- É acompanhada de frêmito mitral.
- Irradiação ampla.

Uma causa frequente de insuficiência mitral é o prolapso da valva mitral, caracterizado por uma protrusão de uma ou ambas as cúspides para o interior do átrio esquerdo durante a sístole ventricular. A protrusão origina um som característico, que é o clique do prolapso da valva mitral, habitualmente auscultado na meso/telessístole, após o qual pode haver sopro regurgitativo. Caracteristicamente, na insuficiência mitral por prolapso a B1 é normofonética, há um intervalo (ou *gap*) entre a B1 e o clique, com sopro subsequente de timbre áspero. Quando o prolapso é da cúspide posterior, o sopro irradia para o precórdio e, quando é da cúspide anterior, a irradiação é para o dorso, podendo subir pelos processos espinhoso da coluna até a nuca.

Na Figura 30 é apresentado o esquema da insuficiência mitral consequente a prolapso.

Situações fisiológicas que diminuam o enchimento do ventrículo esquerdo vão fazer com que o clique do prolapso da valva mitral aproxime-se de B1 e que o sopro se alongue na sístole. De tal forma que manobras podem ser úteis para ajudar a diagnosticar a etiologia da regurgitação mitral. O sopro da cardiomiopatia hipertrófica comporta-se, em relação às manobras auscultatórias, da mesma forma que a insuficiência mitral por prolapso.

Figura 30. Esquema da insuficiência mitral consequente a prolapso.

No Quadro 57 é apresentado um resumo dos efeitos de algumas manobras no sopro do prolapso mitral.

Quadro 57. Efeitos de algumas manobras no sopro do prolapso mitral

Manobra	B1-clique	Início do sopro	Duração do sopro
Deitado	Aumenta	Tardio	Menor
Em pé	Diminui	Precoce	Maior
Agachar	Aumenta	Tardio	Menor
Valsalva (fase 2)	Diminui	Precoce	Maior
Exercício	Aumenta	Tardio	Menor

Quarto padrão: sopro mesodiastólico, decrescendo e crescendo, em focos apicais.

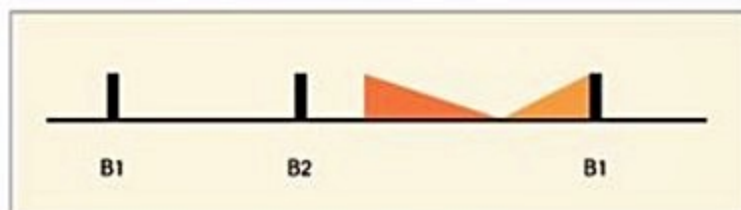



Figura 31. Quarto padrão de sopro.

Esse sopro representa a passagem de sangue do átrio para o ventrículo através de uma valva atrioventricular estenótica, portanto representa a estenose mitral ou estenose tricúspide. É um sopro de baixa frequência, mais bem auscultado com o diafragma do estetoscópio. O sopro tem formato decrescente durante a maior parte da diástole, o que corresponde ao período de enchimento ventricular rápido e médio, onde caracteristicamente apresenta um timbre em ruflar. Na sístole atrial – fim da diástole ventricular, há um novo aumento do fluxo transvalvar, com aumento da intensidade do sopro pré-sístole ventricular. Esse aumento da intensidade do sopro tem o formato crescente e é chamado de reforço pré-sistólico. Esse reforço só é audível em pessoas com ritmo cardíaco que proporciona sístole atrial, desaparecendo, por exemplo, na fibrilação atrial, que comumente está associada à valvopatia mitral. Conforme descrito anteriormente, o sopro muitas vezes é antecedido pelo estalido de abertura da valva mitral. A diferenciação entre estenose mitral

e tricúspide pode ser feita de acordo com os dados dispostos no Quadro 58.

Quadro 58. Diferença entre os sopros que representam a estenose mitral ou tricúspide

Estenose mitral	Estenose tricúspide
Mais bem auscultado no foco mitral	Mais bem auscultado no foco tricúspide
Intensificado em decúbito lateral esquerdo	Intensificado com inspiração profunda

Conforme citado, para portadores de estenose mitral com fibrilação atrial, o sopro perde o reforço pré-sistólico e pode ser representado como mostra a Figura 32.

B1 B2 B1

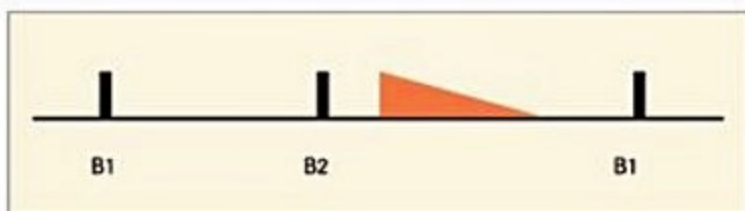



Figura 32. Perda do reforço pré-sistólico em portadores de estenose mitral.

Manobras auscultatórias/ausculta dinâmica

Várias manobras propedêuticas e observações à ausculta podem auxiliar o examinador.

A inspiração profunda diminui a pressão intratorácica e aumenta o retorno venoso para o lado direito do coração e diminui o retorno venoso para o lado esquerdo.

Quadro 59. Alterações auscultatórias com inspiração

Aumento do desdobramento de B2 (pelo retardo de P2)	Diminuição do sopro da estenose pulmonar
Aumento de B3 e B4 de ventrículo direito	Aumento do sopro de estenose tricúspide
Diminuição de B3 e B4 de ventrículo esquerdo	Aumento do sopro de insuficiência pulmonar
Aumento do estalido de abertura da estenose tricúspide	Aumento do sopro de insuficiência tricúspide (sinal de Rivero-Carvallo)
Diminuição do estalido de abertura da estenose mitral	Aumento do sopro da anomalia de Ebstein
Diminuição do sopro da regurgitação associada ao prolapso da valva mitral	Retardo do clique do prolapso da valva mitral

Quando um indivíduo sai da posição deitada e fica em pé, há uma diminuição do retorno venoso e consequentemente diminuição dos volumes ventriculares direito e esquerdo, diminuição do débito cardíaco e taquicardia reflexa. Alterações auscultatórias com rápida manobra de levantar-se e permanecer de pé, partindo da posição deitada em decúbito dorsal horizontal.

Quadro 60. Alterações auscultatórias com rápida manobra de levantar-se e permanecer de pé, partindo da posição deitada em decúbito dorsal horizontal

Diminuição do sopro de estenose aórtica	Antecipação do clique do prolapso da valva mitral
Diminuição do sopro de estenose pulmonar	Prolongamento do período de regurgitação por prolapso da valva mitral
Diminuição do sopro de insuficiência mitral	Diminuição do sopro de comunicação interventricular sem hipertensão pulmonar significativa
Diminuição do sopro de insuficiência tricúspide	Aumento do sopro da cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Quando um indivíduo, que estava de pé, agacha sentando sob os joelhos fletidos, há um rápido aumento do retorno venoso para o coração e aumento da resistência arterial periférica por compressão das artérias femorais, com aumento da pressão arterial.

Quadro 61. Alterações auscultatórias com agachamento, partindo de posição de pé

Aumento sopro de insuficiência mitral	Aumento do sopro de Austin--Flint
Retardo do clique do prolapso da valva mitral	Aumento do sopro ejetivo pulmonar na tetralogia de Fallot
Diminuição e retarda o tempo de regurgitação mitral associada ao prolapso da valva mitral	Diminuição do sopro da cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva
Aumento do sopro de comunicação interventricular	Aumento do sopro da estenose aórtica se manobra aumentar predominantemente pós-carga
Aumento do sopro de insuficiência aórtica	Diminuição do sopro da estenose aórtica se manobra aumentar predominantemente pré-carga

O aumento da pós-carga com o agachamento eleva a movimentação do sangue no sentido retrógrado, aumentando a insuficiência mitral e o sopro decorrente dela. O crescimento da pré e pós-carga aumenta o orifício de saída do ventrículo esquerdo e por isso diminui o sopro da cardiomiopatia hipertrófica.

A manobra de Valsalva, que consiste em prender a respiração com pulmões cheios, fazendo força com a musculatura abdominal tem quatro fases:

a. Fase 1: início da manobra, com aumento transitório do débito cardíaco.

b. Fase 2: fase de sustentação da respiração presa e força abdominal, em que há diminuição do retorno venoso e do débito para ambos os ventrículos, com diminuição da pressão média e da pressão de pulso, associada à taquicardia reflexa.

c. Fase 3: com curta duração, é o relaxamento da musculatura e expiração, sem alterações significativas na hemodinâmica.

d. Fase 4: é o aumento das pressões de enchimento, da pressão e do débito cardíaco, associado a reflexo bradicardizante.

Quadro 62. Alterações auscultatórias com manobra de Valsalva, na fase 2	
Diminuição do sopro de estenose mitral	Diminuição do sopro de estenose aórtica
Diminuição do sopro de estenose tricúspide	Diminuição do sopro de estenose pulmonar
Diminuição do sopro de insuficiência mitral	Diminuição do sopro de insuficiência aórtica
Diminuição do sopro de insuficiência tricúspide	Diminuição do sopro de insuficiência pulmonar
Aumento do sopro da cardiomiopatia hipertrófica	Antecipação clique do prolapso da valva mitral

A fase 4 da manobra de Valsava está associada com retardo do clique do prolapso da valva mitral.

Qualquer exercício físico pode elevar a frequência e o débito cardíacos, com aumento da pressão arterial. Na avaliação clínica diária é difícil para o paciente realizar exercícios aeróbicos por condições logísticas e de conforto e por incapacidade física. É comum a utilização de exercício isométrico para obter os efeitos acima a beira leito, por meio do aperto de mão sustentado, chamado de *hand grip*. O paciente deve apertar com uma de suas mãos a mão do profissional de saúde, ou algum objeto (papel, toalha etc.) por um período de 30 a 90 segundos.

Quadro 63. Alterações auscultatórias com exercício físico	
Aumento do sopro de insuficiência aórtica	Aumento sopro da estenose mitral
Diminuição do sopro de estenose aórtica	Diminuição do sopro da cardiomiopatia hipertrófica
Aumento do sopro de insuficiência mitral	Retardo do clique do prolapso da valva mitral
Aumento do sopro de comunicação interventricular	Diminuição da regurgitação mitral associada ao prolapso da valva mitral

As alterações hemodinâmicas ao exercício físico isométrico são variáveis de pessoa para pessoa, sendo sua principal utilidade a diferenciação de sopro ejetivo aórtico de regurgitativo mitral. O aumento da resistência periférica com o exercício isométrico eleva o gradiente de pressão sistólica entre o ventrículo e o átrio esquerdo, aumentando a intensidade do sopro de insuficiência mitral.

Um batimento ectópico precoce, ou extrassístole, é seguido de uma pausa compensatória que permite um maior enchimento ventricular e aumento do volume ejetado.

A insuficiência mitral habitualmente não se altera de forma significativa após pausa extrassistólica.

Quadro 64. Alterações auscultatórias após extrassístole	
Aumento do sopro da estenose aórtica	Aumento do sopro da insuficiência tricúspide
Aumento do sopro da cardiomiopatia hipertrófica	Antecipação do clique do prolapso da valva mitral
Aumento do sopro da insuficiência aórtica	

Oclusão arterial transitória

Algumas medidas farmacológicas podem ser usadas para melhor interpretação dos sopros cardíacos. O nitrito de amila é possível de ser usado a beira leito, porém seu uso é infrequente. Pode ser administrado por via inalatória e, de início – fase 1 – tem efeito vasodilatador provocando diminuição da pressão arterial. Posteriormente – fase 2 – há taquicardia reflexa, com aumento do retorno venoso, volume ejetado e débito cardíaco.

Quadro 65. Alterações auscultatórias após nitrito de amila – fase 1	
Diminuição do sopro da insuficiência mitral	Diminuição do sopro da tetralogia de Fallot
Diminuição do sopro da comunicação interventricular	Diminuição do sopro de insuficiência aórtica
Aumento do sopro de estenose aórtica	Diminuição do sopro de Austin-Flint
Aumento do sopro de estenose pulmonar	Diminuição do sopro da estenose mitral
Aumento do sopro da cardiomiopatia hipertrófica	Antecipação do clique do prolapso da valva mitral
Aumento do sopro inocente	Prolongamento da regurgitação mitral associada ao prolapso da valva mitral

Sons pericárdicos

Knock pericárdico

O *knock* pericárdico (sem tradução específica para o português) é um ruído audível após a B2, que simula B3, porém é mais precoce que esta, comum em pericardite constritiva com ou sem calcificação pericárdica que cursa com restrição ao enchimento diastólico, fazendo com que o enchimento ventricular ocorra predominantemente no início da diástole.

Atrito pericárdico

O atrito pericárdico é um ruído consequente à fricção dos dois folhetos pericárdicos, visceral e parietal, quando há inflamação pericárdica. É um achado patognomônico de pericardite. É mais bem audível nas fases

em que há maior contato do coração com o pericárdio como sístole atrial, enchimento ventricular rápido e sístole ventricular. Quando há essas três fases audíveis, o atrito é dito trifásico. Porém é mais comum a presença de apenas um ou dois componentes do atrito, isto é, mono ou bifásico.

O atrito pericárdico é mais bem audível com o diafragma do estoscópio, principalmente na região retroesternal e em decúbito dorsal horizontal. É um ruído presente tanto na inspiração quanto na expiração, sendo esta uma ferramenta para auxiliar na diferenciação com sons pleurais.

O atrito pericárdico consequente à IAM é frequentemente monofásico. Os diferenciais para o atrito podem ser visto no Quadro 66.

Quadro 66. Diferenciais para o atrito	
Tireotoxicose	Enfisema de mediastino
Doença de Ebstein	Marca-passo provisório transvenoso
Atritos pleurais	Alterações osteomusculares

Pacientes com tireotoxicose podem apresentar um ruído, tipo arranhão, no nível do 2º espaço intercostal, chamado de Means-Lerman. O pneumomediastino pode dar um som retroesternal coincidente com a sístole ventricular. A presença de cabo de marca-passo pode produzir oscilações acústicas com o contato com a valva tricúspide.

Um destaque para insuficiência cardíaca

A IC toma proporções crescentes em termos de incidência e prevalência na saúde brasileira. A maioria das hospitalizações por doenças cardiovasculares no país são por IC e grande parte desses pacientes são admitidos via serviço de emergência por apresentarem sintomas agudos. Em cerca de três quartos das vezes, pacientes agudamente manifestos são por exacerbação de IC prévia e somente um quarto por agressão miocárdica nova. O pronto diagnóstico clínico de IC é fundamental. Conforme exposto, são vários os sintomas e sinais sugestivos de IC, mas há critérios validados que fazem o diagnóstico de IC, utilizando recursos simples, com destaque para dados de anamnese e exame físico. Dois critérios são mais utilizados – Framingham (Quadro 67) e de Boston (Quadro 68). Uma vez feito diagnóstico de IC, é importante classificar o paciente no perfil hemodinâmico que se encontra para inferir prognóstico e propor tratamento (Quadro 69). Portanto, na IC (e nas valvopatias) é que utilizamos a maioria dos conceitos citados neste capítulo.

Quadro 67. Critérios de Framingham para diagnóstico de IC	
Definida: 2 maiores ou 1 maior + 2 menores	
Critérios maiores:	**Critérios menores**
Dispneia paroxística noturna	Edema de tornozelos bilateral
Turgência jugular	Tosse noturna
Crepitações pulmonares	Dispneia a esforços
Cardiomegalia à radiografia de tórax	Hepatomegalia
Edema agudo de pulmão	Derrame pleural
Presença de B3	Diminuição da capacidade funcional em um terço da prévia
Aumento da PVC (> 16 cm H_2O)	Taquicardia (FC > 120)
Refluxo hepatojugular	
Perda de peso > 4,5 kg em 5 dias de tratamento específico para IC	

Quadro 68. Critérios de Boston para diagnóstico de IC	
IC definida: 8 a 12 pontos	
IC possível: 5 a 7 pontos	
IC pouco provável: < 4 pontos	
Categoria I – anamnese	
Dispneia em repouso	4
Ortopneia	4
Dispneia paroxística noturna	3
Dispneia ao andar no plano	2
Dispneia ao subir escadas	1
Categoria II – exame físico	
Taquicardia: 91-110	1
Taquicardia: > 110	2
Elevação da PVC	2
Elevação da PVC + hepatomegalia	3
Crepitação pulmonar basal	1
Crepitação pulmonar acima das bases	2
Presença de B3	3
Sibilos	3
Categoria III – radiografia de tórax	
Edema alveolar pulmonar	4
Edema intersticial pulmonar	3
Derrame pleural bilateral	3
Índice cardiotorácico > 0,5	3
Inversão do padrão vascular pulmonar	2

Quadro 69. Perfil hemodinâmico do paciente com IC agudamente manifesta

Perfusão	Congestão		
		-	+
	+	A	B
	-	L	C

A: compensado: quente e seco; B: boa perfusão e congesto (sistêmico e/ou pulmonar) – manifestação mais comum: quente e úmido; C: má perfusão e congestão – manifestação mais grave: frio e úmido; L: má perfusão, sem congestão – desidratado: frio e seco

Quadro 70.

Perfusão	Congestão
Fadiga	Dispneia de esforço
Síncope	Dispneia paroxística noturna
Náuseas e vômitos	Empachamento
Oligúria	Tosse
Torpor	Ortopneia
Obnubilação	Estase
Enchimento capilar lentificado	Hepatomegalia dolorosa
Extremidades frias	Ascite
Palidez cutânea	Derrame pleural
Cianose	Edema de membros inferiores
Hipotensão	Edema sacral/genital
PA convergente	B3

Apêndice – Roteiro para anamnese e exame físico

Data e horário da anamnese

Identificação (ID)

Nome completo ________________ Sexo ________
Idade (ou data de nascimento)________Raça_________
Profissão_______________Estado civil____________
Religião __________ Procedência atual____________
Procedência remota ____________
Se possível: endereço e telefone para contato (caso o[a] paciente não tenha cadastro no serviço)

Considerações:

- Nome sempre completo: homônimos são comuns no Brasil.
- Raça: frequentemente é difícil de determinar. Use o bom senso ou pergunte ao paciente como ele se classifica.
- Estado civil: útil para conhecer situação legal e social do indivíduo.
- Procedência: útil para determinar probabilidade de certas doenças (malária, Chagas, dengue etc.).
- Profissão: útil para conhecer doenças ocupacionais e condições de trabalho que podem influenciar em doenças.
- Religião: para traçar um perfil completo do paciente, não realizar procedimentos não compatíveis com certas crenças.

Informante e confiabilidade

Considerações:

Fundamental em pacientes pediátricos; atenção para pacientes com alterações psiquiátricas e neurológicas; importante avaliar veracidade das informações.

Queixa e duração (QD)

Considerações:

- Motivo principal da consulta ou queixas principais quando há mais de uma relevante. Idealmente com no máximo 1 linha.
- Pode ser registrado usando os termos descritos pelo próprio paciente ou mesmo em termos médicos.
- Nem sempre é uma queixa: exame admissional para empresas, avaliação pré-operatória, avaliação pré-atividade física etc.
- Às vezes, a queixa não é o principal problema a ser identificado e solucionado.
- Queixas decorrentes de doenças cardiovasculares e respiratórias mais comuns: dor torácica, dispneia, fadiga, síncope, edema, cianose, tosse, palpitação.

História da moléstia atual (HMA)

Considerações:

- Relato detalhado das queixas que levaram o paciente a procurar o atendimento.
- De início, é aconselhável ouvir tudo o que o paciente tem a dizer. Deve-se mentalizar as hipóteses diagnósticas possíveis e perguntar por dados não revelados espontaneamente pelo paciente que possam auxiliar na confirmação ou exclusão de uma hipótese: técnica hipotético-dedutiva.
- Para pacientes com dificuldade para relatar as queixas, ou que apresentam queixas vagas que dificultam a formulação de uma hipótese diagnóstica, pode-se utilizar a técnica da exaustão (questionário minucioso e completo sobre vários sintomas/sistemas) até obtenção de dados de valor.
- Nessa fase, todos os dados que auxiliem o diagnóstico são úteis: antecedentes familiares, pessoais etc.
- Ordenar as informações em ordem cronológica, com descrições claras (mesmo que o relato do paciente tenha sido confuso).
- Deixar clara a relação causa-efeito sempre que possível.
- Letra legível – a anamnese é um documento.
- Evitar usar sempre: " o paciente refere...", "o paciente refere...".
- Não assumir postura de escriba.
- Não perder tempo descrevendo roteiros médicos: "passou no hospital X, depois transferido para o Y etc."
- Caracterizar sempre: como e quando começou, fatores de melhora e piora, sintomas associados, localização, qualidade, intensidade, início, duração, frequência, evolução no tempo e repercussão no dia a dia do paciente.

Antecedentes pessoais (AP)

- Medicamentos em uso.
- Outras doenças atuais: hipertensão arterial sistêmica, diabete melito, dislipidemia, Aids etc. Doenças prévias: pneumonia, tuberculose, neoplasias etc.

■ Alergia substâncias/alimentos/medicações. Vacinação prévia.

■ Cirurgias prévias/acidentes prévios/hospitalizações prévias/transfusões/tratamentos.

■ Para mulheres: antecedentes obstétricos e ginecológicos.

Hábitos

■ Tabagismo/etilismo/uso de drogas ilícitas

■ Comportamento sexual

■ Atividade física

■ Alimentação

Antecedentes familiares (AF)

■ Avaliar doenças com possibilidade de influência genética ou ambiental: hipertensão arterial sistêmica, diabete melito, dislipidemia, neoplasias, insuficiência coronária, tuberculose etc.

Interrogatório sobre diversos aparelhos (ISDA)

■ Fazer perguntas sobre todos sistemas para avaliar melhor a hipótese principal e avaliar a presença de outras patologias.

- Geral: alteração de peso, alteração do sono, dinamismo, febre, avaliar estado geral.
- Pele e anexos: pigmentação, icterícia, máculas, pápulas, petéquias, púrpuras, alopécia.
- Olhos: acuidade visual, dor ocular, olho vermelho, secreção, exoftalmo, ptose, alterações do campo visual.
- Ouvido: acuidade auditiva, zumbido, vertigem, dor, secreção.
- Nariz/boca/garganta: dor, obstrução nasal, sangramentos, secreção, infecções.
- Cabeça e pescoço: cefaleia, tontura, dores, adenomegalia, massas, bócio.
- Tórax: tosse, expectoração, hemoptise, dor, dispneia, palpitações.
- Trato gastrointestinal: disfagia, odinofagia, pirose, náuseas, vômitos, puxo, tenesmo, meteorismo.
- Trato genitourinário: disúria, polaciúria, nictúria, dispareunia, nódulos de mama, corrimento.
- Hematológico: sangramentos de repetição, história de anemia, equimose, púrpura, hemartrose.
- Reumatológico: artrite, artralgia, nódulos, deformidades.
- Neurológico: paresias, plegias, parestesias, marcha, equilíbrio, reflexos, movimentos.
- Queixas espontâneas

Exame físico (EF)

Primeiramente descrever os aspectos gerais:

■ Estado geral (bom, regular o mau estado geral: BEG, REG, MEG – subjetivo), pele corada ou descorada, hidratada ou desidratada, cianose? icterícia? febre?

■ Parâmetros vitais: frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA), frequência respiratória (FR), temperatura (t°C), peso, altura, índice de massa corpórea (IMC), cintura abdominal (CA) e quadril (Q).

■ Depois examinar, conforme um padrão próprio, os vários sistemas:

- Cardiovascular:

FC – avaliar em 1 minuto. PA – sentado, deitado, de pé, nos quatro membros. Avaliar característica do pulso: normal, anacrótico ou parvus et tardus, bisferiens, dicrótico, alternans, paradoxal. Deve-se avaliar simetria e intensidade dos pulsos nos quatro membros. É preciso avaliar pulso venoso jugular (inferir valor da pressão venosa central), além de observar pulso venoso jugular e sentir a perfusão periférica, tempo de enchimento capilar, temperatura e cor da pele das extremidades.

Fazer inspeção do tórax: deformidades? (*pectus excavatum*? *carinatum*?) Cifose? Lordose? Aumento do diâmetro anteroposterior? Esforço respiratório? *Ictus*? Impulsões?

Palpar o tórax: *ictus*, fúrcula, apêndice xifoide, espaços intercostais.

Percussão cardíaca é de pouca importância.

Auscultar: usar campânula e diafragma. Avaliar bulhas e desdobramentos: B1, B2, B3 e B4, observar estalidos, observar sopros sistólicos, diastólicos e contínuos. Descrever para cada sopro: intensidade, frequência, cronologia, configuração, localização, irradiação, variação com manobras.

Auscultar carótidas, aorta abdominal, artérias renais, ilíacas e femorais. Avaliar circulação nos membros inferiores.

- Respiratório:

Avaliar vias aéreas superiores, FR, esforço muscular, uso de musculatura acessória.

Percutir caixa torácica região anterior e posterior: identificar condensação, derrame pleural, pneumotórax, atelectasias.

Auscultar a voz e os murmúrios vesiculares.

- Abdome:

É fundamental avaliar hepatimetria (percussão e palpação) e baço (percutível? palpável?). Tentar identificar ascite (percussão com círculo de Skoda, macicez móvel, piparote). Procurar massas, locais dolorosos, defesa abdominal. Complementar com exame da região pélvica, avaliação dos genitais externos, avaliação ginecológica, toque retal.

- Membros inferiores:

Procurar edemas uni ou bilaterais. Avaliar possibilidade de TVP: edema com cacifo, empastamento, dilatação da circulação venosa superficial etc. Avaliar pele, lesões tróficas, úlceras.

- Neurológico:

Procurar fazer sempre que houver queixas ou suspeita de lesões neurológicas.

- Reumatológico:

Avaliar preferencialmente as mãos e punhos, joelhos, tornozelos e coluna e sempre que houver queixas ou suspeita de acometimento de outras articulações.

Hipóteses diagnósticas (HD)

Consideração: cerca de 90% das hipóteses diagnósticas são possíveis com anamnese e exame físico.

Conduta (CD)

Referências bibliográficas

1. Sampaio RO; Grimberg M. Doença valvar. Barueri: Manole; 2006. p. 349-353.
2. Tarasoutchi F, Montera MW, Grinberg M, Barbosa MR, Piñeiro DJ, Sánchez CRM, et al. Diretriz brasileira de valvopatias – SBC 2011/I Diretriz interamericana de valvopatias – SIAC 2011. Arq Bras Cardiol. 2011;97(5 supl. 1):1-67.
3. Sharp CR, Rozanski EA. Physical examination of the respiratory system. Top Companion Anim Med. 2013 Aug;28(3):79-85.
4. Braunwald E, Perloff JK. Physical examination of the heart and circulation. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. Braunwald's heart diseases, 7. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 77-106.
5. Shikino K, Ikusaka M, Ohira Y, Miyahara M, Suzuki S, Hirukawa M, et al. Influence of predicting the diagnosis from history on the accuracy of physical examination. Adv Med Educ Pract. 2015;6:143-8.
6. Ramani S. Applying the Holmes method to physical examination: the reflective exam. Med Teach. 2015 Feb 6;1-2.
7. Phoon CK. Bedside physical examination is not obsolete. Am J Cardiol. 2015;115(6):853.
8. Zimmerman S. All my husband needed was a good physical examination. JAMA Intern Med. 2015;175(3):340.
9. Anderson JB, Grenier M, Edwards NM, Madsen NL, Czosek RJ, Spar DS, et al. Usefulness of combined history, physical examination, electrocardiogram, and limited echocardiogram in screening adolescent athletes for risk for sudden cardiac death. Am J Cardiol. 2014;114(11):1763-7.
10. Rossi RE, Girelli CM, Bernasconi G, Conte D. Currently neglected, physical examination maintains its clinical relevance. Intern Emerg Med. 2014;9(8):871-4.
11. Haring CM, Cools BM, van der Meer JW, Postma CT. Student performance of the general physical examination in internal medicine: an observational study. BMC Med Educ. 2014;14:73.
12. Caldentey G, Khairy P, Roy D, Leduc H, Talajic M, Racine N, et al. Prognostic value of the physical examination in patients with heart failure and atrial fibrillation: insights from the AF-CHF trial (atrial fibrillation and chronic heart failure). JACC Heart Fail. 2014;2(1):15-23.
13. Longtin Y, Schneider A, Tschopp C, Renzi G, Gayet-Ageron A, Schrenzel J, et al. Contamination of stethoscopes and physicians' hands after a physical examination. Mayo Clin Proc. 2014;89(3):291-9.
14. Uchida T1, Farnan JM, Schwartz JE, Heiman HL. Teaching the physical examination: a longitudinal strategy for tomorrow's physicians. Acad Med. 2014;89(3):373-5.

Fluxo Coronário Normal e Patológico

3

Alexandre Segre
Desiderio Favarato

SUMÁRIO

Fluxo sanguíneo coronário – introdução

O coração é um órgão de metabolismo predominantemente aeróbio e seu funcionamento depende, em grande parte, da contínua extração de oxigênio do sangue que circula pelas coronárias: o fluxo sanguíneo coronário. Esse sistema de irrigação difere dos demais órgãos do corpo por diversos motivos. Em primeiro lugar, porque, em relação a todos os outros órgãos, o coração tem a maior taxa de extração de oxigênio por massa de tecido. Em repouso, a extração de oxigênio pelas células miocárdicas é de 70 a 80%, comparando-se com 25 a 30% para os demais tecidos[1]. Como a extração de oxigênio em repouso já é quase máxima, aumentos no consumo de oxigênio devem ser supridos por aumento de fluxo coronário. O aumento de fluxo deve ser rápido para permitir adaptação à grande variação na demanda de oxigênio entre o repouso e o exercício. Desse modo, o fluxo coronário normal, que é de 60 a 100 mL/100 g/min, pode se elevar em seis vezes em situações de aumento de demanda, como exercício e taquicardia[2]. Além das grandes variações no fluxo, outra particularidade da circulação coronária, que a torna diferente da circulação dos demais órgãos, é a adaptação às contrações cardíacas que interrompem o fluxo subendocárdico[3] 60 a 80 vezes por minuto, em repouso. O fluxo coronário normal é capaz de se adaptar a variações de pressão arterial, à liberação local de mediadores e ao estímulo hormonal, como o sistema nervoso autônomo.

Subdivisões da circulação coronária

As artérias coronárias têm localização epicárdica, ou seja, correm na superfície do coração, envoltas em gordura. São seus pequenos ramos perfurantes que efetivamente penetram no músculo cardíaco, partindo do epicárdio em direção ao endocárdio. Eles se ramificam em vasos pré-arteriolares que sofrem novas ramificações, formando a rede de capilares que irriga o miocárdio (Figura 1).

Didaticamente, pode-se dividir a circulação coronária em três níveis, com características diferentes: as artérias de condutância, os vasos pré-arteriolares e as arteríolas e capilares. As arteríolas e capilares têm controle de fluxo conforme as necessidades metabólicas; os vasos pré-arteriolares mantêm constante a pressão nos capilares; e os vasos epicárdicos, em situação normal, têm resistência desprezível ao fluxo (Figura 2).

Vasos epicárdicos e obstruções ao fluxo coronário

As artérias epicárdicas são chamadas também de vasos de condutância. Seu calibre é de 0,3 a 5 mm e normalmente a resistência ao fluxo nessas artérias é praticamente nula: elas simplesmente transmitem o fluxo da aorta para os vasos menores. Porém, é nelas que predomina a aterosclerose, com formação de placas obstrutivas ao fluxo coronário na camada íntima (Figura 3).

Com relação à distribuição anatômica das artérias epicárdicas, resumidamente temos: o tronco da coronária esquerda tem sua origem no seio de Valsalva, logo acima da raiz da aorta e se divide em artéria descendente anterior que irriga a parede anterior e a maior parte do septo, e artéria circunflexa que irriga a parede lateral alta do coração, a coronária direita, tambem tem óstio no seio

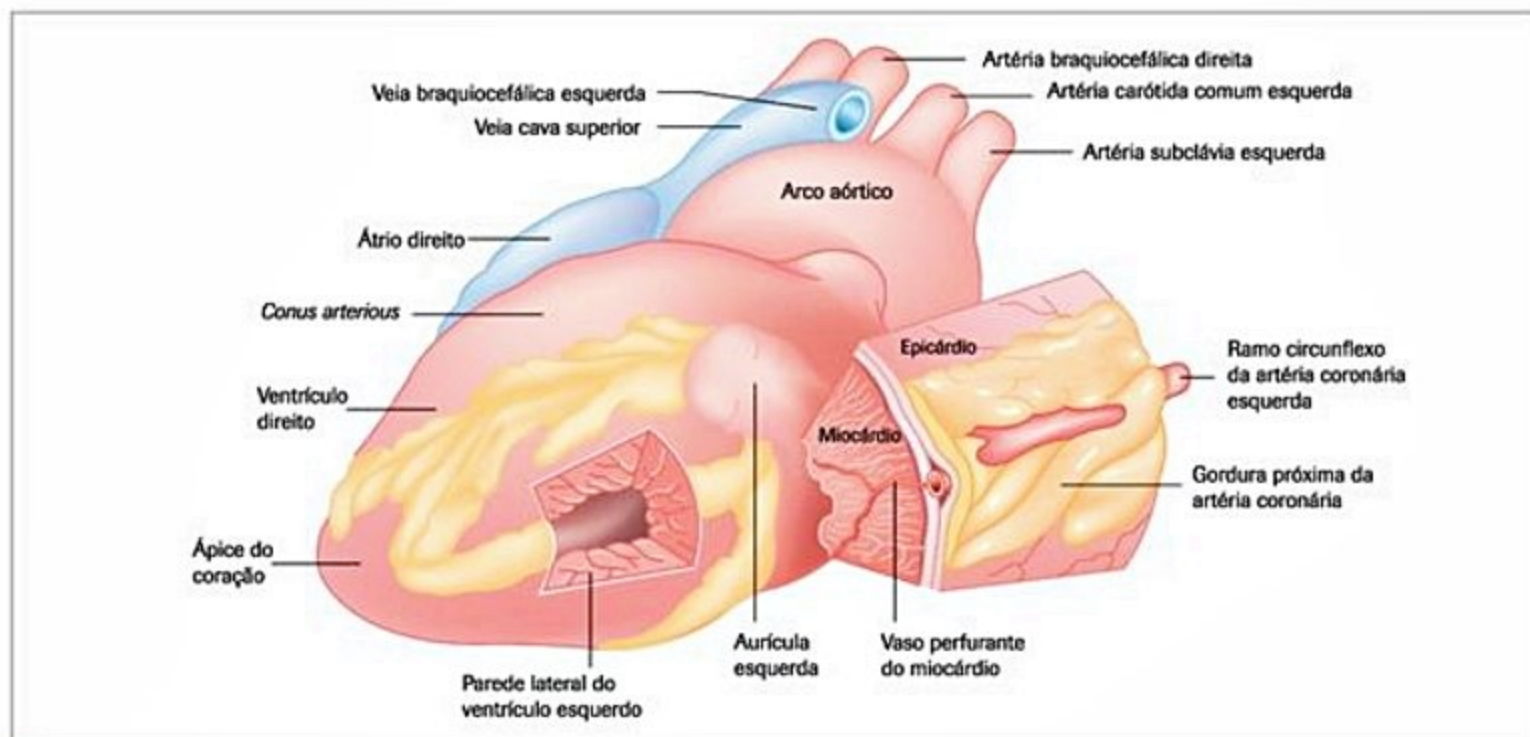



Figura 1. Coronárias epicárdicas e vasos perfurantes.

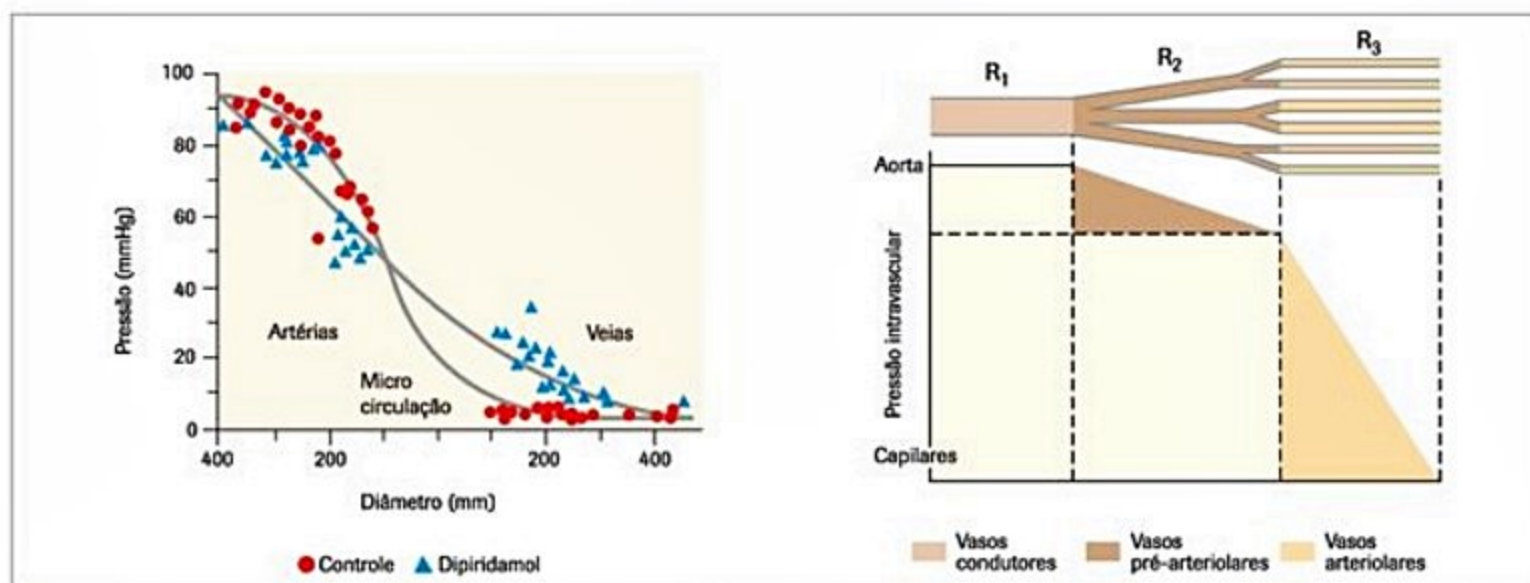



Figura 2. (A) Pressão em relação ao diâmetro do vaso em gatos. (B) Representação esquemática do sistema arterial coronário e suas subdivisões. No nível arteriolar, cuja resistência é maior, o controle do fluxo é metabólico. Os vasos pré-arteriolares são menos influenciados pelo controle metabólico e mantêm a pressão nas arteríolas aproximadamente constante. Em situação normal, os vasos epicárdicos têm resistência desprezível ao fluxo[1].
Fonte: Chilian et al.; Maseri.

de Valsalva e irriga o ventrículo direito e, conforme a dominância, a parede inferior do coração.

As obstruções em coronárias por placas de ateroma alteram a fisiologia normal do fluxo coronário e podem provocar isquemia do miocárdio, no território de irrigação de cada artéria acometida. A isquemia cursa com diferentes manifestações clínicas, sendo a mais típica delas, a dor torácica anginosa. O músculo cardíaco tolera isquemia com fluxo de 10 a 20 mL/100 g/min por até 20 a 30 minutos; a partir daí ocorre necrose ou infarto do miocárdio[4].

Desconsiderando a morfologia da placa de ateroma e a contribuição de colaterais, uma estenose de até 40% não altera o fluxo, que pode aumentar normalmente em resposta ao esforço. Entre 40 e 80% de estenose, o fluxo em repouso permanece normal, mas o fluxo máximo, ao esforço, fica diminuído. Estenoses acima de 80 a 90% podem provocar diminuição do fluxo em repouso. A diminuição de fluxo máximo está associada à angina estável: o aumento da demanda, por exemplo, durante atividade física, torna a oferta insuficiente, gerando isquemia e dor torácica. Placas que causam menos de 40% de estenose

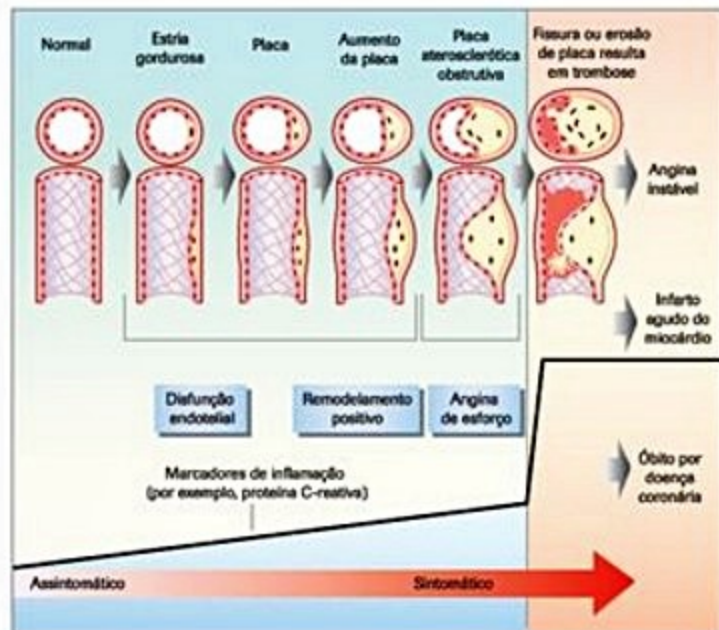



Figura 3. Evolução da placa de ateroma.

não comprometem o fluxo, mas estão sujeitas à ruptura seguida de trombose com obstrução parcial ou total da luz do vaso, cursando respectivamente com angina instável ou infarto agudo do miocárdio (Figura 3).

As artérias epicárdicas normais oferecem pouca resistência ao fluxo, mas sua camada muscular média responde a estímulos sistêmicos de vasoconstrição e dilatação. Em situações patológicas, podem sofrer espasmo, como na angina de prinzmetal e no espasmo por uso de cocaína[5].

A vasoconstrição e a obstrução fixa pela placa de ateroma parecem ter correspondentes clínicos em dois tipos diferentes de angina: angina de limiar fixo e de limiar variável. Nos pacientes com angina de limiar fixo, o componente de vasoconstrição tem menor importância. Na maioria das vezes, a angina ocorre com a mesma magnitude do exercício; por exemplo, o paciente sempre tem dor ao subir dois lances de escada em velocidade normal. A partir de um determinado nível de consumo de oxigênio pelo miocárdio, o fluxo pela artéria com obstrução não é suficiente para suprir a demanda do miocárdio, que sofre isquemia, ocorrendo angina.

Os pacientes com angina de limiar variável também apresentam obstrução em coronária epicárdica, mas há um componente dinâmico, causado por vasoconstrição. O limiar variável pode ser objetivamente demonstrado em testes ergométricos seriados[6]. Clinicamente, esses pacientes podem relatar dias bons em que conseguem se exercitar normalmente e outros ruins nos quais podem ter angina aos esforços. Nesses pacientes, a variação circadiana da angina é mais marcante, sendo mais sintomáticos de manhã. O frio e o estresse mental também provocam angina com mais frequência.

Vasos epicárdicos e circulação colateral

No coração, diferentemente do que acontece em outras circulações, a circulação colateral não se estabelece somente a partir da microcirculação, mas, sobretudo, entre os vasos epicárdicos (Figura 4). Existem colaterais pré-formadas em 20-25% dos indivíduos sem doença coronária, os determinantes da formação de colaterais nessa população são frequência cardíaca baixa e ausência de hipertensão arterial[7]. Os principais estímulos ao desenvolvimento de circulação colateral são exercício, anemia e a própria insuficiência coronária crônica. O desenvolvimento de circulação colateral tem particular importância na insuficiência coronária, pois permite manter a viabilidade do tecido cardíaco isquêmico. A irrigação por colaterais não é equivalente ao fluxo coronário normal: considera-se que a irrigação por colaterais de uma artéria com obstrução total seja equivalente a uma artéria com obstrução de 70 a 90% do fluxo[8,9].

A circulação colateral protege contra o infarto quando ocorre oclusão de uma coronária, reduzindo a extensão da necrose, o que permite certa proteção contra disfunção ventricular e insuficiência cardíaca. Em segmentos de miocárdio nutridos por fluxo de colaterais, o fluxo basal e o consumo de oxigênio em repouso são normais, mas a reserva de fluxo é gravemente limitada. Desse modo, na maioria das vezes, as colaterais protegem contra isquemia no repouso, mas não contra a angina induzida pelo esforço[10].

Para uma avaliação quantitativa durante a coronariografia, o grau de circulação colateral pode ser determinado pelo sistema desenvolvido por Rentrop em trabalho de 1985[11]:

- Grau 0: sem colaterais visíveis.
- Grau 1: ramos da artéria ocluída apresentam contraste visível, que não atinge segmento epicárdico da artéria ocluída.
- Grau 2: contraste visível parcialmente em segmento epicárdico da coronária ocluída.
- Grau 3: a coronária ocluída é preenchida completamente pelo contraste que chega por meio de colaterais.

Do ponto de vista bioquímico, o estímulo ao desenvolvimento de colaterais parece ocorrer por conta da liberação de fatores que estimulam angiogênese, entre eles: o

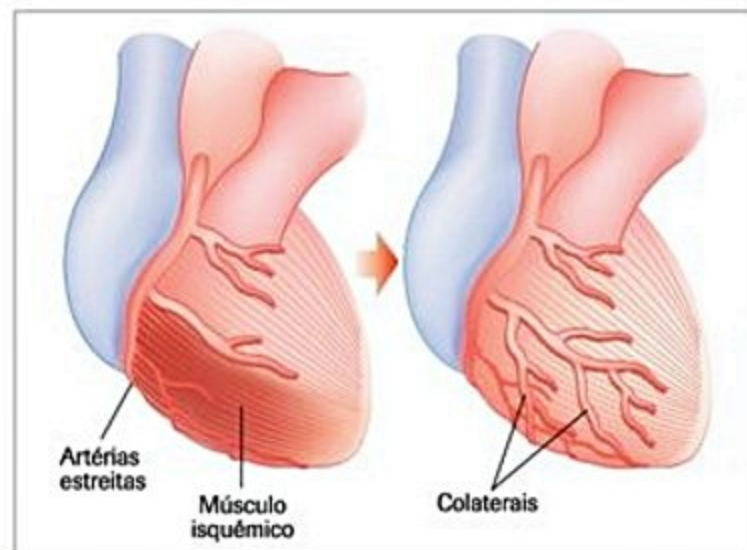



Figura 4. Isquemia e circulação colateral entre artérias epicárdicas.

fator básico de crescimento derivado de fibroblastos (FGF) e o fator de crescimento vascular de endotélio (VEGF). Trabalhos experimentais[12] foram promissores. Dois ensaios com pequeno número de pacientes mostraram benefício em avaliação sequencial, porém o fator estimulador de colônia de granulócitos e macrófagos parrece estar relacionado a um maior risco de ruptura da placa[13,14].

Alternativas mais seguras para estimular o desenvolvimento de colaterais, como o exercício físico[15] e mais recentemente a contrapulsação externa, vem sendo pesquisados[16].

Vasos pré-arteriolares e autorregulação do fluxo

As arteríolas pré-capilares são o principal determinante na resistência ao fluxo coronário. Seu diâmetro é de 100 a 500 um. Dentro de certos limites, essas arteríolas são capazes de modificar sua resistência para evitar grandes variações de pressão no sistema de irrigação. Essa propriedade é chamada de autorregulação: as artérias se dilatam em resposta à elevação de pressão e se contraem quando a pressão arterial sistêmica cai. A perfusão coronária se mantém constante com pressão arterial média variando entre 40 e 130 mmHg. Em situações extremas, no entanto, a autorregulação falha; por esse motivo, pode haver angina e isquemia do miocárdio durante uma crise hipertensiva, mesmo sem obstrução por placa nas artérias coronárias[17].

Por causa da autorregulação, a hipotensão pode agravar muito a isquemia em pacientes com estenoses significativas em artérias epicárdicas. O problema pode se tornar cíclico, pois a hipotensão causa vasoconstrição e piora da função cardíaca, com piora da hipotensão e assim por diante.

Capilares e reserva de fluxo coronário

As arteríolas e os capilares formam a microcirculação coronária. As arteríolas pequenas, menores de 100 um, são o principal local de regulação metabólica do fluxo. A regulação metabólica ocorre com base na liberação de mediadores locais para provocar vasodilatação em resposta ao aumento de trabalho cardíaco (ver adiante).

Os capilares formam uma rede extensa de 4.000 vasos/mm^3, irrigando cada um dos miócitos. O fluxo é regulado pela abertura de esfíncteres pré-capilares, conforme as necessidades metabólicas do miocárdio.

A reserva de fluxo é a capacidade de elevar o fluxo de um nível basal, no repouso, para um nível máximo, no esforço. Quando ocorre obstrução em artéria epicárdica, ocorre vasodilatação no território distal, as arteríolas sofrem vasodilatação miogênica, com aumento no fluxo e queda na resistência. Abrem-se os esfíncteres pré-capilares e aumenta o fluxo pela rede de capilares. Desse modo, se a obstrução não for crítica (menos de 90% de obstrução), pode haver compensação e fluxo normal em repouso. Portanto, o território irrigado por uma coronária parcialmente obstruída já tem máxima vasodilatação e não tem mais reserva de fluxo.

A cintilografia de perfusão miocárdica testa essa propriedade ao induzir vasodilatação com estímulo medicamentoso ou exercício: como o território irrigado por artéria com obstrução parcial já tem máxima vasodilatação, com o estímulo, só se dilatam os territórios sem obstru-

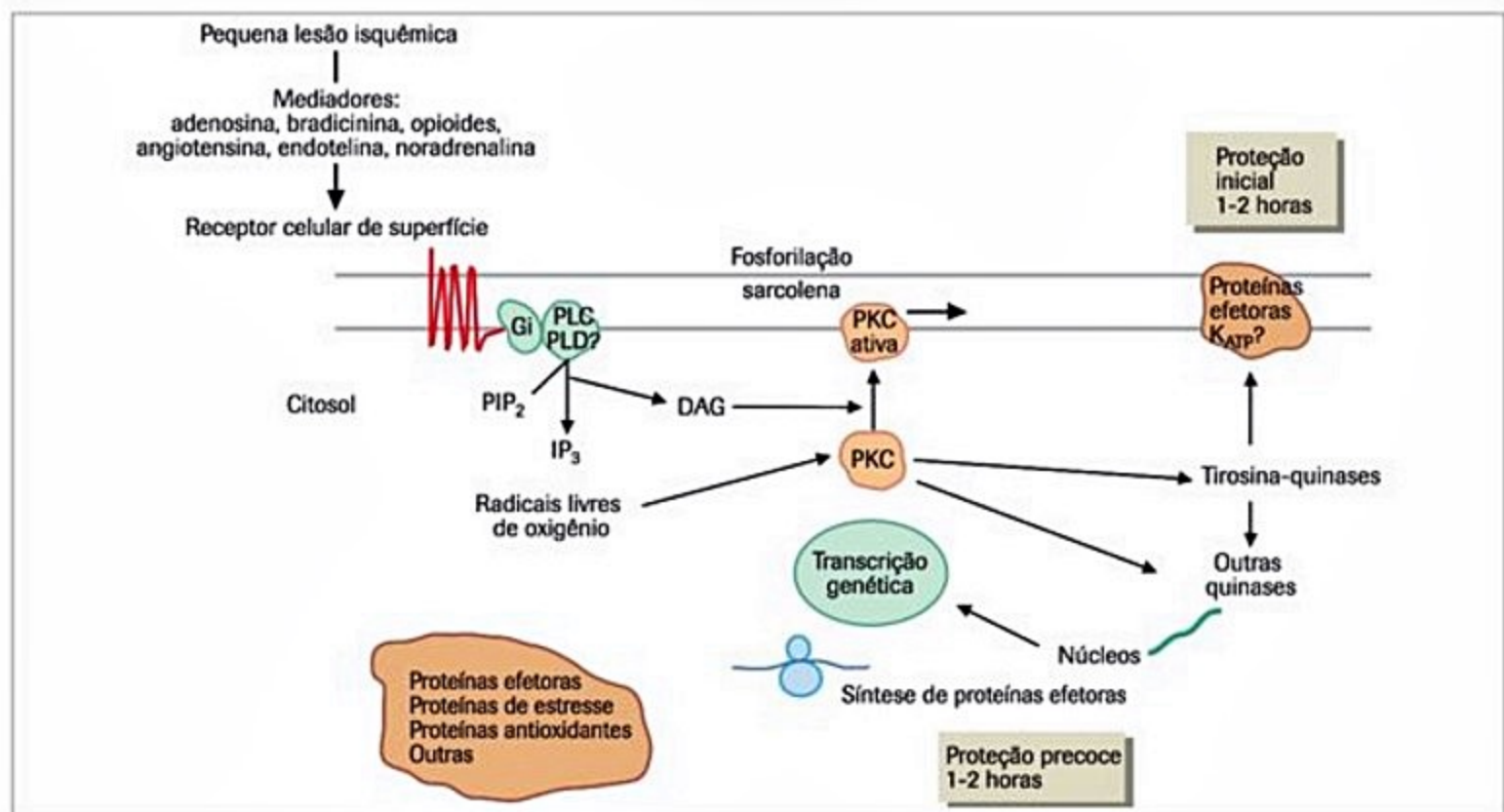



Figura 5. Pré-condicionamento isquêmico.

ção (que ainda têm reserva). A vasodilatação nesses territórios provoca roubo de fluxo e diminuição na perfusão nas áreas isquêmicas. Quando se administra o radioisótopo, essas áreas têm captação diminuída em relação ao repouso (hipocaptação transitória), alteração compatível com isquemia nesse exame.

Várias situações patológicas, como hipertrofia do ventrículo, isquemia e diabete, alteram a microcirculação, diminuindo a capacidade de vasodilatação ou reserva coronária.

A aterosclerose não acomete diretamente os pequenos vasos de resistência, mas os mesmos fatores de risco associados a ela estão relacionados à disfunção endotelial, que é um fenômeno precoce na fisiopatologia da aterosclerose. Na síndrome X, ou angina microvascular, a disfunção endotelial está relacionada a sintomas anginosos, com evidência de isquemia em testes não invasivos, mas com coronárias normais à cineangiocoronariografia[18].

O índice TIMI de perfusão miocárdica foi criado para avaliar a microcirculação após angioplastia. Para a avaliação, é utilizado o *blush*, ou seja, a nuvem de contraste que aparece após a passagem de contraste pelas artérias epicárdicas. O índice TIMI de perfusão (TMP) é avaliado do seguinte modo:

- Grau zero: sem *blush* ou opacificação difusa no território da artéria culpada.
- Grau 1: *blush* aparece mas não desaparece da microcirculação (permanece mancha de contraste na injeção seguinte).
- Grau 2: *blush* desaparece lentamente – persiste (ou diminui minimamente) durante os três ciclos cardíacos seguintes.
- Grau 3: *blush* diminui durante os três ciclos cardíacos após o término da injeção.

O grau de perfusão da microcirculação tem correlação com mortalidade após trombólise e também após angioplastia no infarto com supradesnível do segmento ST.

Novas técnicas de avaliação de perfusão permitem, atualmente, uma avaliação quantitativa precisa da reserva de fluxo coronário, calculada como a razão entre o fluxo máximo obtido sob estresse e o fluxo em repouso. Entre as técnicas mais utilizadas recentemente, com esse fim temos a tomografia por emissão de pósittrons (PET-CT) associada a estresse farmacológico. Esse tipo de tomografia combina grande resolução espacial com medidas precisas de perfisão no estresse e repouso[19]. A avaliação da reserva de fluxo coronário integra de maneira quantitativa os efeitos de estenose em coronárias epicárdicas, aterosclerose difusa e disfunção microvascular, sobre a perfusão do miocárdio. A reserva de fluxo coronário tem associação com desfechos, independentemente do acometimento anatômico das coronárias e se modifica pela revascularização cirúrgica[20].

Fluxo diastólico e pressão de perfusão coronária

As coronárias têm sua origem na raiz da aorta, portanto o fluxo coronário depende diretamente da pressão arterial nesse local. Durante a diástole, a resistência ao fluxo coronário é dada principalmente pelo tônus da microcirculação (vasos de resistência). Já durante a sístole, o principal determinante da pressão de perfusão é a pressão na cavidade do ventrículo esquerdo.

A compressão das coronárias pelo ventrículo em contração é desigual: desproporcionalmente maior na porção endocárdica em relação à porção epicárdica. No subendocárdio, o fluxo sanguíneo se dá somente durante a diástole, enquanto no epicárdio ocorre tanto na sístole como na diástole. Pela compressão e maior tensão na parede, a região subendocárdica tem maior consumo de oxigênio. Por esse motivo, as arteríolas e os capilares do endocárdio têm, em repouso, grande vasodilatação em relação às do epicárdio; essa vasodilatação mantém o fluxo no subendocárdio, essa região, porém, é mais vulnerável à isquemia. Com obstrução ao fluxo em coronárias epicárdicas, o fluxo no subendocárdio cai muito, pois, nessa região, a vasodilatação já era máxima e ocorre a chamada redistribuição transmural de fluxo, com mais fluxo para o subepicárdio que para o subendocárdio[21].

É por conta da maior suscetibilidade do subendocárdio à isquemia que a onda de necrose no infarto agudo do miocárdio ocorre do subendocárdio para o subepicárdio, o que altera a repolarização e causa supradesnível do segmento ST. A limitação ao fluxo coronário subendocárdico é ainda maior quando há aumento da pressão diastólica no ventrículo esquerdo, o que ocorre nas hipertrofias ventriculares, na isquemia por diminuição de fluxo coronário e, também, em associação à disfunção sistólica na insuficiência cardíaca por diversas causas. A taquicardia causa diminuição do tempo diastólico, agravando a sobrecarga diastólica, com consequente diminuição no tempo de perfusão subendocárdica.

Na doença arterial crônica ocorre diminuição na contratilidade do subendocárdio e por esse motivo há potencial benefício no controle da frequência cardíaca com betabloqueadores[22]. Apesar do potencial benefício, vale ressaltar que as evidências atuais só mostram benefício comprovado da administração de betabloqueadores em pacientes com angina ou disfunção ventricular. Nos pacientes assintomáticos sem disfunção não ha benefício comprovado, a nao ser após infarto do miocárdio[23].

Fatores metabólicos e adaptação à isquemia

Endotélio e regulação metabólica do fluxo coronário

Nas últimas décadas, deixou-se de considerar o endotélio como um mero revestimento interno da parede arterial, e sim como um componente que tem papel ativo na regulação do fluxo coronário. O endotélio íntegro tem função protetora, mantendo ativamente um estado de vasodilatação, por meio da liberação de mediadores e à diminuição da agregação plaquetária, como a prostaciclina, o óxido nítrico – fator hiperpolarizante derivado

do endotélio –, a bradicinina e o peptídeo natriurético C. Porém, quando o endotélio sofre lesão, geralmente por placa de ateroma, ele perde essa função protetora: mediadores de vasoconstrição, como a serotonina e outros similares à serotonina (serotonina-*like*), normalmente degradados pela enzima monoamina-oxidase, presente no endotélio íntegro, têm acesso direto a receptores no músculo liso, provocando vasoconstrição[24].

Com aumento da demanda do miocárdio por oxigênio, isto é, aumento de tensão na parede, taquicardia e aumento na contratilidade, o fluxo coronário pode aumentar muito em resposta à liberação de mediadores pelo tecido cardíaco. Desse modo, o fluxo coronário pode responder às demandas específicas do tecido cardíaco indo além da autorregulação; esta é a chamada regulação metabólica.

Um dos mediadores mais importantes na regulação do fluxo coronário é o óxido nítrico produzido pelo endotélio das coronárias, que tem efeito vasodilatador direto, localmente e no leito distal – sua produção se dá a partir do aminoácido L-arginina pela enzima óxido nítrico-sintase. O estímulo à sua liberação se dá por acetilcolina, bradicinina, substância P, aumento de fluxo local (*shear stress*) e também pela adenosina. A trombina e os mediadores de agregação plaquetária também estimulam sua liberação. Além da vasodilatação, o óxido nítrico inibe a migração de células inflamatórias para o endotélio e a redução na sua concentração está associada à ruptura de placas vulneráveis. A liberação de óxido nítrico aumenta muito em resposta a demandas metabólicas, como na isquemia e na vasoconstrição.

A adenosina é um mediador importante liberado por células miocárdicas submetidas à isquemia e outras formas de estresse do miocárdio; é o produto final da degradação do ATP (ATP > AMP > adenosina). Além de agir por meio da liberação de óxido nítrico, a adenosina tem ação direta na microcirculação. É um mediador que possui efeito inibitório na maioria dos tecidos. No coração, por exemplo, parece ter efeito protetor em situações de estresse: sua ação por meio dos receptores A1 tem efeito depressor sobre a condução cardíaca e diminui a atividade de marca-passo, provocando queda na frequência cardíaca. Os receptores A2 causam vasodilatação na microcirculação coronária[25]. Além dela e do óxido nítrico, os canais de potássio dependentes de ATP também são importantes na regulação metabólica do fluxo coronário.

O fator hiperpolarizante derivado do endotélio é liberado por estímulos químicos semelhantes aos que induzem a liberação de óxido nítrico. Seu papel é mais importante na vasodilatação de arteríolas que nos vasos de condutância. O óxido nítrico inibe a produção de fator hiperpolarizante.

Existem também mediadores de vasoconstrição produzidos pelo endotélio – as endotelinas –, cuja função fisiológica ainda é motivo de controvérsia. São peptídeos sintetizados nas pequenas artérias e arteríolas, com profundo efeito vasoconstritor na microcirculação.

Regulação neuro-hormonal do fluxo coronário

A regulação neuro-hormonal do sistema cardiovascular e do fluxo coronário ocorre principalmente pelo sistema nervoso autônomo e pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Em repouso, a principal ação sobre o sistema cardiovascular é a do sistema nervoso autônomo parassimpático. É o tônus colinérgico que mantém baixa a frequência cardíaca de repouso, por meio da diminuição da frequência de disparo do nó sinusal e da condução do estímulo pelo nó atrioventricular. A ação mais importante da acetilcolina se dá no sistema de condução. Não há receptores colinérgicos no músculo cardíaco, portanto o efeito do sistema parassimpático na contratilidade é pequeno. Nas coronárias, a acetilcolina provoca vasodilatação.

O sistema cardiovascular deve ser capaz de responder rapidamente a uma situação de estresse com aumento na frequência cardíaca, na contratilidade e no tônus vascular. Essa resposta coordenada ao estresse ocorre por meio da ativação do sistema nervoso autônomo simpático: a noradrenalina é liberada nas várias terminações nervosas do organismo e a adrenalina pode ser liberada diretamente na circulação pelas glândulas suprarrenais. O exercício é uma situação de estresse comum, na qual o consumo de oxigênio pelo corpo aumenta aproximadamente 18 vezes. O aumento no consumo de oxigênio pode ser constatado pela queda na saturação venosa, cujos níveis em repouso são de 75%, chegando a 25% no pico de exercício. A maior parte dessa elevação (dois terços) vem da intensificação do trabalho cardíaco e, em menor parte (um terço), do aumento na extração periférica de oxigênio.

Na circulação coronária, o estímulo aos receptores alfa-adrenérgicos provoca vasoconstrição, que é balanceada pela ação nos receptores beta-adrenérgicos, que provoca vasodilatação. A adrenalina tem efeito beta-adrenérgico mais importante que a noradrenalina. O estímulo aos receptores beta-adrenérgicos provoca grande aumento na frequência cardíaca e na dilatação das grandes artérias, facilitando a ejeção ventricular. Doses baixas de adrenalina provocam vasodilatação do leito coronário, enquanto doses maiores provocam vasoconstrição. Na vasoconstrição induzida por cocaína, predomina o estímulo alfa; por esse motivo, não se deve administrar betabloqueadores, que podem piorar o efeito de vasoconstrição. Além do estímulo beta-adrenérgico, a regulação metabólica também compensa o efeito de vasoconstrição pelo estímulo alfa.

O aparente paradoxo da vasoconstrição simpática durante o exercício se explica, porque, como se viu anteriormente, a vasodilatação no subendocárdio já é máxima e, portanto, nessa região, o aumento de pressão provoca maior perfusão. O estímulo simpático provoca intensificação do trabalho cardíaco: aumenta a frequência cardíaca e a contratilidade. Em um indivíduo jovem, a frequência cardíaca sobe de 60 a 70 batimentos por minuto até 200 batimentos por minuto. A elevação na frequência car-

díaca se deve inicialmente à diminuição do tônus parassimpático e, em seguida, ao estímulo simpático. Para permitir o enchimento ventricular com frequência cardíaca elevada, aumenta a velocidade de relaxamento, por meio da elevação da velocidade de liberação e de sequestro de cálcio pelo retículo sarcoplasmático.

O estímulo da adrenalina também causa vasodilatação da aorta e de grandes artérias, o que facilita o esvaziamento ventricular; porém o aumento no débito cardíaco é tão grande que a pressão sistólica se eleva.

Para aumentar o consumo de oxigênio, não basta aumentar o débito cardíaco: é necessário aumentar o fluxo sanguíneo para os músculos por meio da vasodilatação preferencial desse território. O trabalho cardíaco aumenta em seis vezes, enquanto o fluxo para os músculos aumenta em 40 a 50 vezes em relação ao repouso. A pele e a mucosa oral também recebem maior irrigação para dissipar calor.

O outro sistema hormonal que age de modo coordenado com a frequência cardíaca, a contratilidade e a pressão arterial é o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Pode-se dizer que, enquanto a ação do sistema simpático ocorre de modo imediato em resposta a estímulos, a do sistema renina-angiotensina-aldosterona ocorre em médio e longo prazos. A renina é liberada pelas células da mácula densa em resposta à diminuição de perfusão renal, à diminuição da concentração de sódio ou, ainda, em resposta à ativação simpática. Ela converte angiotensinogênio em angiotensina I, que, por sua vez, é convertida em angiotensina II pela enzima conversora de angiotensina (ECA). A angiotensina II provoca vasoconstrição em todos os territórios do corpo, inclusive nas coronárias, e libera aldosterona pelo córtex da suprarrenal e hormônio antidiurético pela hipófise. Essas ações provocam retenção de sódio e líquido e elevação da pressão. Além disso, a angiotensina estimula a hipertrofia miocárdica e das artérias periféricas, além de aumentar a liberação de noradrenalina pelo sistema nervoso autônomo.

Em situações de insuficiência cardíaca ou insuficiência coronária, opta-se pelo bloqueio farmacológico do sistema nervoso autônomo simpático com o uso de betabloqueadores e do sistema renina-angiotensina-aldosterona com o uso de inibidores da ECA e espironolactona.

Referências bibliográficas

1. Messer JV, Wagman RJ, Levine HJ, Neill WA, Krasnow N, Gorlin R. Patterns of human myocardial oxygen extraction during rest and exercise. J Clin Investigat. 1962;41:725-42.
2. Hall JE, Guyton AC. Guyton and Hall textbook of medical physiology, 12. ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2011. xix, 1091 p.
3. Goto M, Flynn AE, Doucette JW, Jansen CM, Stork MM, Coggins DL, et al. Cardiac contraction affects deep myocardial vessels predominantly. Am J Physiol. 1991;261(5 Pt 2):H1417-29.
4. Zipes DP, Braunwald E. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 7. ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2005. xxi, 2183, 75 p.
5. Cox ID, Kaski JC, Clague JR. Endothelial dysfunction in the absence of coronary atheroma causing Prinzmetal's angina. Heart. 1997;77(6):584.
6. Brunelli C, Lazzari M, Simonetti I, L'Abbate A, Maseri A. Variable threshold of exertional angina: a clue to a vasospastic component. Eur Heart J. 1981;2(2):155-61.
7. Seiler C, Stoller M, Pitt B, Meier P. The human coronary collateral circulation: development and clinical importance. Eur Heart J. 2013;34(34):2674-82.
8. Foreman BW, Dai XZ, Bache RJ. Vasoconstriction of canine coronary collateral vessels with vasopressin limits blood flow to collateral-dependent myocardium during exercise. Circulation research. 1991;69(3):657-64.
9. Bache RJ, Schwartz JS. Myocardial blood flow during exercise after gradual coronary occlusion in the dog. Am J Physiol. 1983;245(1):H131-8.
10. Pohl T, Seiler C, Billinger M, Herren E, Wustmann K, Mehta H, et al. Frequency distribution of collateral flow and factors influencing collateral channel development. Functional collateral channel measurement in 450 patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2001;38(7):1872-8.
11. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. J Am Coll Cardiol. 1985;5(3):587-92.
12. Lazarous DF, Scheinowitz M, Shou M, Hodge E, Rajanayagam S, Hunsberger S, et al. Effects of chronic systemic administration of basic fibroblast growth factor on collateral development in the canine heart. Circulation. 1995;91(1):145-53.
13. Seiler C, Pohl T, Wustmann K, Hutter D, Nicolet PA, Windecker S, et al. Promotion of collateral growth by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with coronary artery disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Circulation. 2001;104(17):2012-7.
14. Zbinden S, Zbinden R, Meier P, Windecker S, Seiler C. Safety and efficacy of subcutaneous-only granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for collateral growth promotion in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2005;46(9):1636-42.
15. Zbinden R, Zbinden S, Meier P, Hutter D, Billinger M, Wahl A, et al. Coronary collateral flow in response to endurance exercise training. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2007;14(2):250-7.
16. Gloekler S, Meier P, de Marchi SF, Rutz T, Traupe T, Rimoldi SF, et al. Coronary collateral growth by external counterpulsation: a randomised controlled trial. Heart. 2010;96(3):202-7.
17. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, Gersh BJ, Gore J, Izzo JL Jr., et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. Circulation. 2007;115(21):2761-88.
18. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. JAMA. 2005;293(4):477-84.
19. Gould KL, Johnson NP, Bateman TM, Beanlands RS, Bengel FM, Bober R, et al. Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease. Role of coronary flow reserve, fractional flow reserve, and positron emission tomography imaging in revascularization decision-making. J Am Coll Cardiol. 2013;62(18):1639-53.
20. Taqueti VR, Hachamovitch R, Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, et al. Global coronary flow reserve is associated with adverse cardiovascular events independently of luminal angiographic severity and modifies the effect of early revascularization. Circulation. 2015;131(1):19-27.
21. Heusch G. Heart rate in the pathophysiology of coronary blood flow and myocardial ischaemia: benefit from selective bradycardic agents. Br J Pharmacol. 2008;153(8):1589-601.
22. Nagao M, Hatakenaka M, Matsuo Y, Kamitani T, Higuchi K, Shikata F, et al. Subendocardial contractile impairment in chronic ischemic myocardium: assessment by strain analysis of 3T tagged CMR. J Cardiovasc Magn Reson. 2012;14:14.
23. Andersson C, Shilane D, Go AS, Chang TI, Kazi D, Solomon MD, et al. Beta-blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. J Am Coll Cardiol. 2014;64(3):247-52.
24. Luscher TF, Richard V, Tschudi M, Yang Z. Serotonin and the endothelium. Clin Physiol Biochem. 1990;8(Suppl 3):108-19.
25. Chen Y, Bache RJ. Adenosine: a modulator of the cardiac response to stress. Circulation research. 2003;93(8):691-3.

4 Ecocardiografia

Wilson Mathias Jr.
Jeane Mike Tsutsui

SUMÁRIO

Introdução

A ecocardiografia é uma modalidade de imagem que permite a avaliação da anatomia e da função cardíacas pelo uso de ultrassom. As ondas de ultrassom são vibrações mecânicas que induzem rarefações e compressões alternadas a qualquer meio físico que atravessem. Os transdutores de ecocardiografia emitem ondas de ultrassom que se propagam no tórax em diferentes estruturas cardíacas e são refletidas ao mesmo transdutor, resultando na formação de imagens. A alta resolução espacial e temporal obtida pelos aparelhos modernos de ecocardiografia permite a visualização das estruturas cardíacas em tempo real, sendo atualmente a modalidade de imagem mais empregada para avaliação do tamanho das cavidades cardíacas, determinação da função ventricular, avaliação das valvas, massas intracardíacas e doenças congênitas.

Além disso, o Doppler permite a determinação das velocidades de fluxo de sangue e fornece informações sobre a hemodinâmica cardiovascular, com estimativa de gradientes de pressão, volumes de regurgitação, débito cardíaco e áreas de orifícios valvares. Assim, a ecocardiografia fornece informações fundamentais para a completa avaliação do paciente com cardiopatia. Em razão de seu baixo custo, ampla disponibilidade e ausência de efeitos colaterais, o ecocardiograma é o segundo procedimento diagnóstico mais frequentemente realizado, após o eletrocardiograma[1].

Quando as imagens ecocardiográficas obtidas pela técnica transtorácica são de qualidade inadequada para análise, ou quando se quer avaliar estruturas cardíacas localizadas posteriormente, próximas ao esôfago, pode-se empregar ecocardiografia transesofágica. A ecocardiografia transesofágica utiliza transdutores de ultrassom montados na ponta de uma sonda endoscópica, que é introduzida no esôfago e no estômago, fornecendo imagens do coração com alta resolução. Essa técnica é frequentemente empregada para avaliação de próteses valvares, pesquisa de trombo localizado no átrio ou apêndice atrial, estudo da aorta e em situações em que a realização do exame transtorácico não é possível, como durante cirurgia cardíaca.

Além do exame ecocardiográfico realizado em condições de repouso, a associação das imagens ecocardiográficas com teste de estresse, seja ele físico ou farmacológico, permite a avaliação da reserva contrátil do ventrículo esquerdo e a detecção de alterações da motilidade segmentar indicativas de obstrução das artérias coronárias. A ecocardiografia sob estresse é uma ferramenta importante para avaliação de pacientes com doença arterial coronária suspeita ou conhecida. Novas modalidades de imagem incluem, ainda, a ecocardiografia tridimensional e a ecocardiografia com contraste a base de microbolhas.

Princípios físicos do ultrassom

Os seres humanos são capazes de escutar ondas sonoras com frequências entre 20 e 20.000 ciclos por segundo (Hertz); frequências superiores a essa faixa são chamadas de ultrassom. O ultrassom para diagnóstico médico utiliza, geralmente, transdutores com frequência entre 1 milhão e 20 milhões de Hertz, ou entre 1 e 20 megahertz.

A principal parte de um transdutor de ultrassom é o cristal piezoelétrico, que possui a característica de mudar sua forma quando submetido a uma corrente elétrica. A aplicação de corrente elétrica de polaridade alternada faz o transdutor vibrar, gerando a onda de ultrassom. Esse mesmo cristal, porém, é capaz de transformar o sinal mecânico de uma onda de ultrassom recebida em sinal elétri-

co, que é, então, utilizado para a formação da imagem ecocardiográfica. As ondas de ultrassom atravessam os meios como um feixe, obedecendo aos princípios físicos de reflexão e refração. Quando um feixe de ultrassom é direcionado ao coração, ele se propaga em linha reta, até encontrar a superfície de contato entre dois meios com impedância acústica diferentes, como entre o sangue e o músculo do coração. Nessa superfície, parte do ultrassom é refletida, voltando ao transdutor, e parte é refratada, continuando seu trajeto em direção a estruturas mais profundas.

Como a velocidade do ultrassom no tecido humano é conhecida (1540 m/s), a distância entre a estrutura que gerou o eco e o transdutor pode ser calculada. As imagens cardíacas são formadas a partir do ultrassom refletido pelas diferentes superfícies, ou ecos, e são construídas de forma a mostrar as distâncias percorridas pelo feixe de ultrassom para atingir as diferentes estruturas cardíacas. Uma vez que o feixe de ultrassom pode ser transmitido repetitivamente, os movimentos cardíacos podem ser demonstrados à medida que os pontos mudam de posição em relação ao transdutor, em razão do tempo.

Diversas formas de apresentação da imagem ecocardiográfica podem ser utilizadas: o modo unidimensional, ou modo M, apresenta as imagens formadas por um único feixe de ultrassom em razão do tempo enquanto, no modo bidimensional, sinais de múltiplos feixes de ultrassom são combinados para formar uma imagem tomográfica em forma de cunha. O modo bidimensional é amplamente utilizado na prática clínica, pois permite uma visão global das estruturas cardíacas, porém com uma resolução temporal menor que a do modo M.

Os sinais provenientes das células sanguíneas geralmente não apresentam amplitude suficiente para serem detectados pelos modos M ou bidimensional. Para estudo do fluxo de sangue dentro do coração, é empregado o princípio Doppler. De acordo com esse princípio, quando um sinal de ultrassom é refletido por um objeto em movimento, ocorre mudança na frequência do sinal. Assim, o emprego do Doppler se baseia na mensuração da diferença entre a frequência emitida pelo transdutor e a refletida pelas hemácias em movimento, conhecida como mudança na frequência Doppler. A velocidade do fluxo de sangue pode então ser calculada a partir da obtenção da mudança na frequência Doppler.

A quantificação e a detecção da velocidade de fluxo são obtidas com o Doppler por meio da análise das ondas pulsáteis e contínuas. O Doppler pulsátil é utilizado para obtenção de velocidades em locais específicos das valvas cardíacas e vasos sanguíneos. O Doppler pulsátil é mostrado na tela do aparelho de ecocardiografia em forma espectral. Convenciona-se que o fluxo que se aproxima do transdutor é mostrado acima da linha de base, e o fluxo que se afasta do transdutor é mostrado abaixo da linha de base (Figura 1). Sua principal limitação se refere ao fato de não poder registrar altas velocidades que ultrapassam o limite de frequência máxima detectada pelo Doppler pulsátil, em razão de um artefato chamado *aliasing*. O Doppler contínuo não é capaz de localizar o fluxo, porém pode ser utilizado para registro de altas velocidades. O Doppler contínuo é utilizado para medir velocidades de fluxo através de orifícios restritivos, como valvas estenóticas ou orifícios valvares regurgitantes. Essas velocidades (v) são convertidas em gradientes de pressão aplicando-se a equação de Bernoulli simplificada:

$$\text{Gradiente de pressão} = 4v^2$$

A velocidade de fluxo pelo Doppler deve ser obtida mantendo-se a orientação do feixe do ultrassom paralelo, o mais paralelamente possível da direção do fluxo sanguíneo. O mapeamento de fluxo a cores é baseado nos princípios do Doppler pulsátil. As velocidades são mostradas na imagem bidimensional utilizando-se uma escala de cores em que o vermelho representa o fluxo em direção ao transdutor, e o azul, o fluxo de direção oposta. O mosaico representa velocidades acima do limite e indica a variabilidade das velocidades da amostra (Figura 2).

Efeito Doppler

A Alvo fixo

B Alvo movendo-se em direção ao transdutor

E

A

C Alvo movendo-se em direção contrária ao transdutor

Mudança de frequência Doppler

$\Delta f = f_r - f_t$

Figura 1. Quando o alvo está imóvel, não há registro de sinal ao Doppler. Quando o alvo se move em direção ao transdutor, os sinais são demonstrados acima da linha de base, enquanto os sinais abaixo da linha de base denotam movimentos em direção contrária ao transdutor.

Imagens ecocardiográficas e medidas

As imagens ecocardiográficas são obtidas pela colocação do transdutor nos espaços nas chamadas janelas acústicas, que permitem a visualização do coração sem interposição do pulmão. As janelas acústicas clássicas são: paraesternal, apical, subcostal e supraesternal. As incidências padronizadas obtidas do coração permitem sua avaliação em três planos ortogonais – longitudinal, transversal e de quatro câmaras –, porém múltiplas incidências podem ser adquiridas com diferente angulação e rotação do transdutor. Como as imagens obtidas pela ecocardiografia bidimensional são tomográficas, deve-se tomar o

A Doppler pulsátil

B Doppler contínuo

C Mapeamento de fluxo em cores

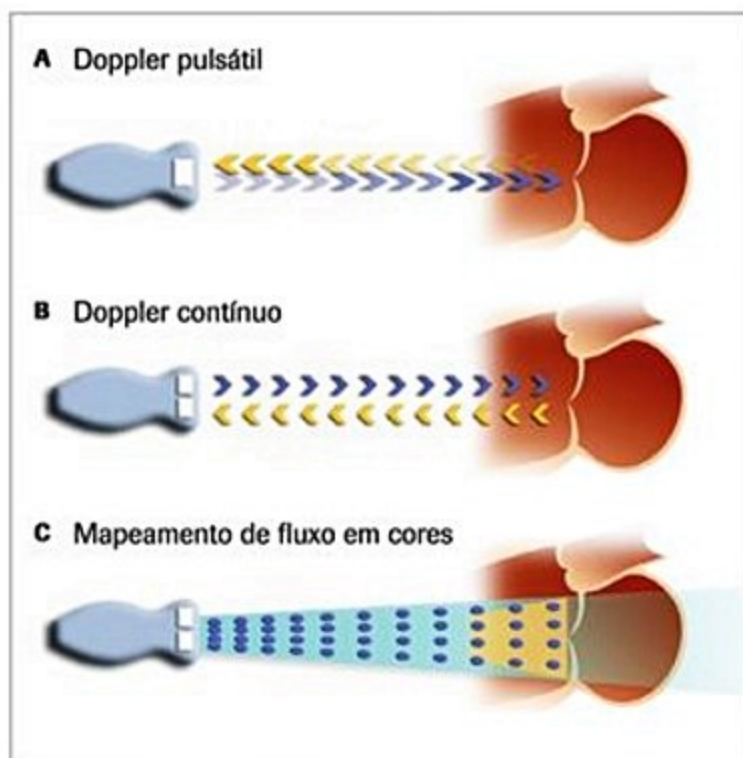



Figura 2. Representação esquemática dos três tipos de Doppler: (A) no Doppler pulsátil, um pulso de ultrassom é transmitido e, depois de um intervalo determinado pela profundidade de interesse, o transdutor realiza uma "amostragem" rápida dos sinais refletidos. Esse ciclo, constituído por transmitir, esperar e receber, é repetido em um intervalo chamado frequência de repetição de pulso (PRF). O tempo que o ultrassom leva para ir e vir de determinada profundidade determina a profundidade máxima de investigação e o PRF máximo e, portanto, as velocidades máximas a serem detectadas por esse método. O Doppler contínuo (B) detecta todas as velocidades que se movem ao longo do feixe do ultrassom. Essa propriedade é obtida em razão da emissão e recepção contínua e ininterrupta de pulsos por dois cristais diferentes. O mapeamento de fluxo em cores (C) é baseado nos princípios do Doppler pulsátil, no entanto, em vez de um único volume de amostragem localizado ao longo do feixe de ultrassom, são avaliados diversos volumes de amostragem ao longo de cada linha de amostragem. Assim, ao longo de cada linha de varredura, um pulso de ultrassom é transmitido e, então, sinais dispersos são recebidos de cada linha de amostragem.

Cursor do modo M

Medida superestimada

Medida real

Figura 3. Esquema de posicionamento do cursor do modo M com desvio máximo permitido no serviço de ecocardiografia do InCor de 30 graus em relação ao eixo perpendicular ao eixo longo do ventrículo esquerdo. Plano paraesternal longitudinal baixo demonstrando como os diâmetros podem ser superestimados se medidos pelo modo M.

cuidado de avaliar uma mesma estrutura em diferentes incidências, para evitar erros de interpretação.

Os diâmetros sistólico e diastólico e a espessura de parede do ventrículo esquerdo podem ser aferidos no plano paraesternal longitudinal pela ecocardiografia bidimensional. Essas medidas devem ser obtidas perpendicularmente ao eixo longitudinal do ventrículo esquerdo, sempre com auxílio do traçado eletrocardiográfico na tela do ecocardiógrafo (Figura 3)[2]. A partir das medidas de espessura do septo interventricular e parede posterior e do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo é possível fazer a estimativa da massa ventricular esquerda, usando fórmulas específicas.

A função sistólica do ventrículo esquerdo geralmente é expressa por sua fração de ejeção (FE), calculada como:

$$FE = \frac{\text{Volume diastólico final} - \text{Volume sistólico final}}{\text{Volume diastólico final}}$$

A FE pode ser estimada a partir dos diâmetros ventriculares pelo método do cubo. Esse método assume que o ventrículo esquerdo apresenta formato cúbico e deve ser utilizado somente em cavidades de tamanho normal, sem alteração da motilidade segmentar ou da geometria ventricular. Quando essas condições não estão presentes, os volumes ventriculares devem ser mensurados diretamente pela planimetria da área sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo utilizando a ecocardiografia bidimensional. Um dos métodos utilizados para a medida dos volumes ventriculares é o método de Simpson, no qual os volumes ventriculares são medidos a partir de imagens de planos apicais ortogonais (quatro e duas câmaras), em que o ventrículo esquerdo é dividido em vários cilindros de alturas semelhantes, sendo o valor final o somatório dos volumes de cada cilindro. Esse método é o mais adequado quando existem alterações da motilidade segmentar ou alteração na geometria do ventrículo esquerdo (Figura 4)[3].

Para análise da motilidade segmentar, o ventrículo esquerdo é dividido em 17 segmentos, de acordo com as novas recomendações da American Heart Association (Figura 5)[4]. A análise da motilidade segmentar é realizada utilizando-se as diferentes incidências do ventrículo esquerdo que permitem uma adequada visualização da motilidade de parede de cada um desses segmentos, sendo classificada em motilidade segmentar normal, hipocinesia, acinesia ou discinesia.

Aplicações clínicas da ecocardiografia

Avaliação das valvopatias

De acordo com a Nômina Anatômica de 1987 (Comissão de Nomenclatura da Sociedade Brasileira de Anatomia, Medsi Editora Científica Ltda.), recomenda-se uti-

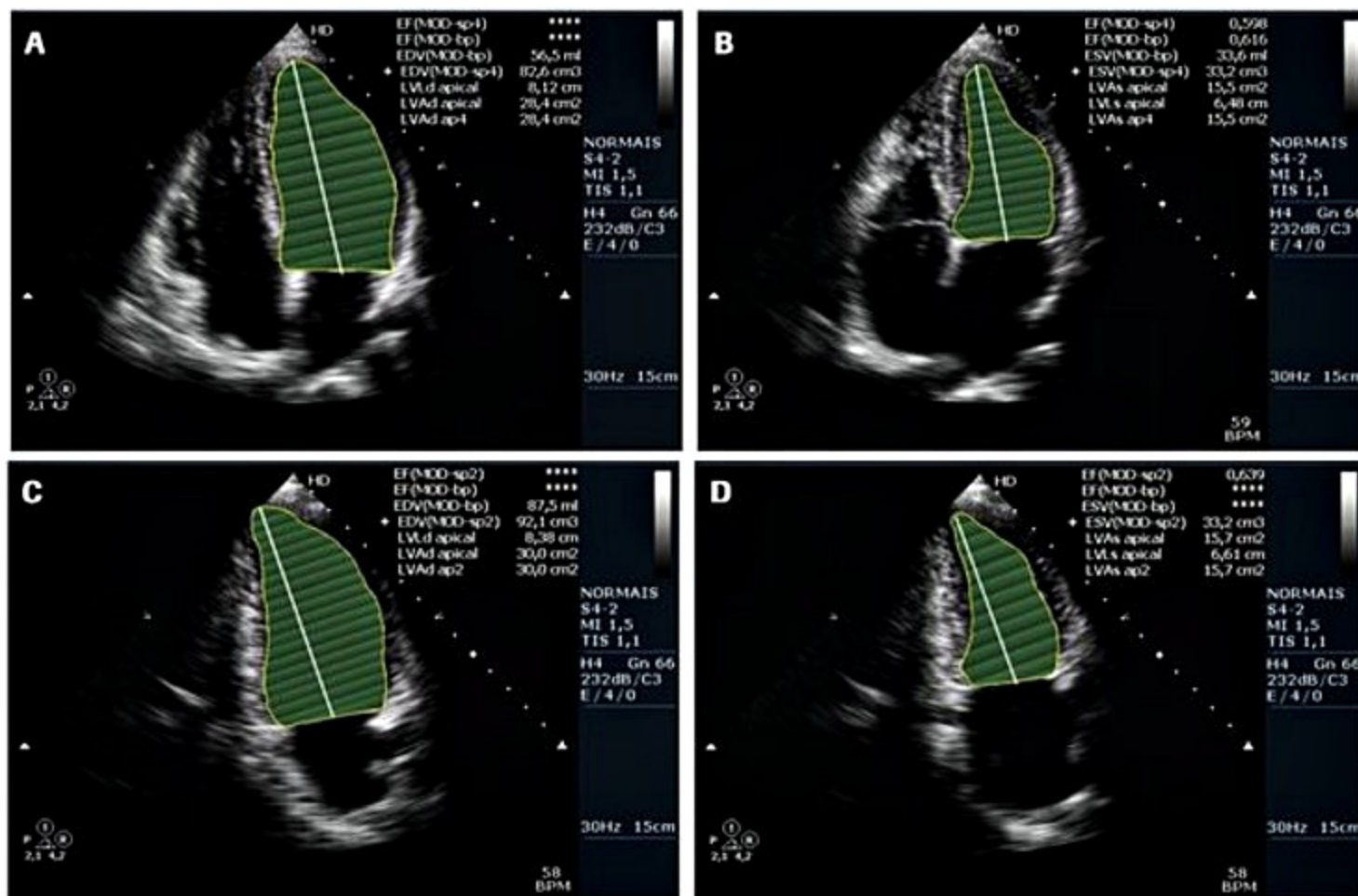



Figura 4. Esquema representativo do método de Simpson para a medida da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. As imagens de cima mostram a medida dos volumes diastólico (A) e sistólico (B) no plano apical quatro câmaras, e as imagens C e D mostram as mesmas medidas no plano apical duas câmaras.

lizar o termo valva para o conjunto valvar (p. ex., valva aórtica, valva mitral). As valvas atrioventriculares possuem cúspides (p. ex., cúspide posterior da valva mitral), enquanto as valvas ventrículo-arteriais possuem válvulas (p. ex., válvula coronária direita da valva aórtica). Assim, deve-se utilizar preferencialmente o termo valva aórtica bivalvular (e não bicúspide). O termo folheto pode ser usado para a descrição das próteses valvares biológicas.

A descrição das valvas deve incluir inicialmente o aspecto estrutural considerando mobilidade das cúspides/válvulas, alterações morfológicas e, finalmente, as alterações funcionais relacionadas aos fluxos transvalvares. A descrição de prováveis mecanismos e etiologias das valvopatias (p. ex., prolapso da cúspide anterior da valva mitral, ruptura de cordoalha, valva mitral com fusão comissural etc.) é recomendável, bem como os seus possíveis efeitos hemodinâmicos (aumento das cavidades, hipertrofia ventricular, função ventricular).

Insuficiência mitral

Nos pacientes com insuficiência mitral, devem-se descrever as alterações anatômicas da valva, a possível etiologia/mecanismo e o grau de insuficiência (discreta/moderada/importante). O termo severa não deve ser utilizado. As dimensões do átrio e do ventrículo esquerdos, a FE e a pressão pulmonar são importantes parâmetros para conduta e avaliação prognóstica de pacientes com insuficiência mitral e devem, portanto, constar no laudo (quando não for possível, descrever a limitação).

Diversos parâmetros devem ser utilizados para classificar o grau de insuficiência mitral, desde a análise subjetiva até parâmetros quantitativos[5,6]. O estudo com Doppler pulsátil permite um mapeamento adequado do refluxo valvar mitral para o átrio esquerdo mediante a avaliação da profundidade das velocidades sistólicas dentro do átrio esquerdo. Outra maneira de quantificação da gravidade da regurgitação mitral é a realização da medida da área do jato pelo mapeamento do fluxo em cores, em relação à área do átrio esquerdo. Com base nos aspectos hemodinâmicos, a classificação ecocardiográfica da regurgitação mitral obedece aos parâmetros observados na Tabela 1. A presença de fluxo sistólico reverso nas veias pulmonares geralmente caracteriza regurgitação mitral importante, porém a sua ausência não a exclui[7]. Um jato de regurgitação com sinal denso ao Doppler contínuo também é outro marcador de refluxo importante.

A *vena contracta* é a porção mais estreita do jato de regurgitação mitral distal ao orifício valvar. Sua análise pelo mapeamento de fluxo em cores demonstrou ter boa correlação com outros métodos quantitativos para a gravidade da insuficiência mitral. A medida ≥ 0,7 cm desta porção no plano paraesternal longitudinal ou apical qua-

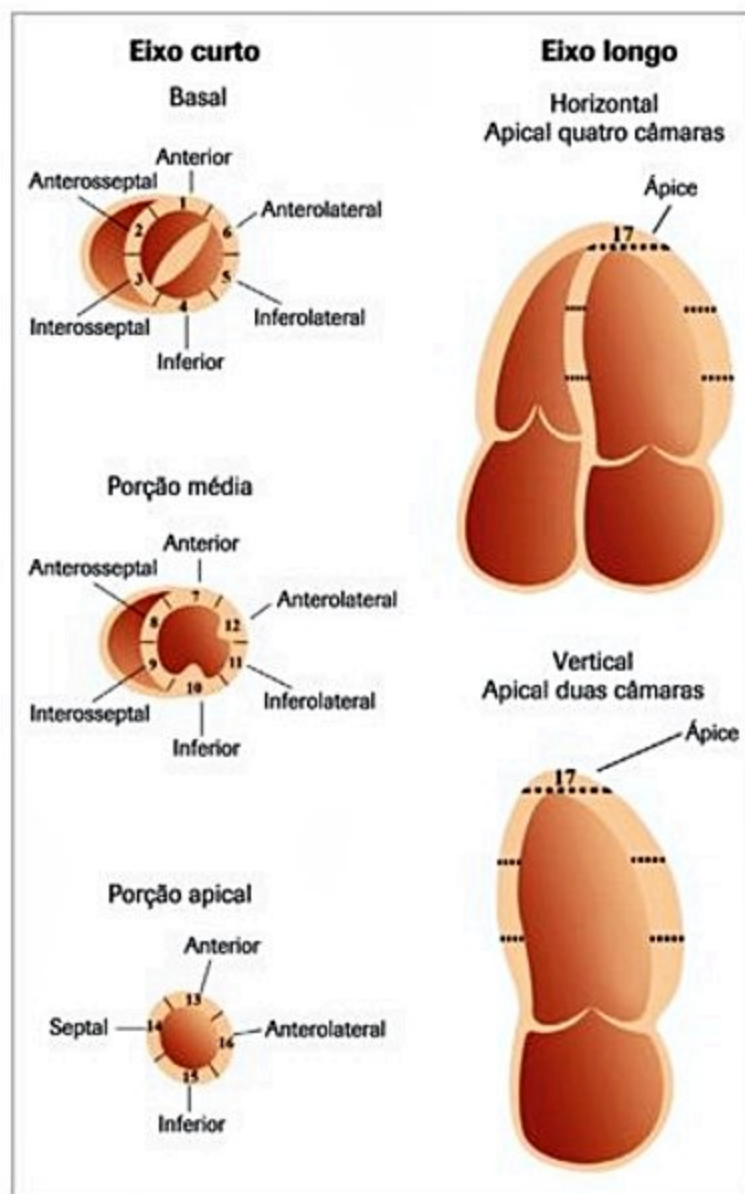



Figura 5. Esquema representativo da divisão do ventrículo esquerdo em 17 segmentos.

Figura 6. Esquema para o cálculo do volume regurgitante e fração regurgitante.

tro câmaras frequentemente está associada a grandes volumes regurgitantes[8].

Volume regurgitante e fração regurgitante: as medidas do volume regurgitante (VR) e fração regurgitante (FR) têm sua importância na quantificação de lesões valvares e são calculados sabendo-se que o fluxo total anterógrado (Qa) através de uma valva regurgitante corresponde ao fluxo sistêmico (Qs) + fluxo regurgitante (Qr).

Assim, o VR em pacientes com insuficiência mitral pode ser calculado como a diferença entre o volume mitral e o volume aórtico (Figura 6).

$$VR = V\ mitral - V\ aórtico$$

Sendo V mitral = Área valvar mitral × VTI mitral (ambos calculados ao nível do anel mitral); V aórtico = Área VSVE (paraesternal longitudinal) × VTI VSVE (apical).

A FR é calculada como a porcentagem do VR em relação ao fluxo anterógrado através da valva regurgitante e, portanto, pode ser calculada da maneira que segue:

$$FR\ (\%) = \frac{(V\ mitral - V\ aórtico) \times 100}{V\ mitral}$$

Proximal isovelocity surface area (PISA): o PISA é um método para calcular a área do orifício regurgitante que se baseia no princípio da conservação do fluxo em hemisférios de isovelocidade na direção do orifício regurgitante (Figura 7)[9,10].

A área do orifício regurgitante (AOR) pode ser medida pela fórmula que segue:

$$AOR\ (cm^2) = \frac{2\pi\ r^2 \times \text{Velocidade de } Aliasing\ (cm/s)}{\text{Velocidade de pico da IM pelo Doppler contínuo (cm/s)}}$$

Tabela 1. Classificação ecocardiográfica da insuficiência mitral

Grau IM	Área do jato/ área AE	*Vena contracta*	VR	AOR	FR
Discreta	< 20%	< 3 mm	< 30 mL/bat	< 0,20 cm²	< 30%
Moderada	20-39%	3-6,9 mm	30-59 mL/bat	0,2-0,39 cm²	30-49%
Importante	≥ 40%	≥ 7 mm	≥ 60 mL/bat	≥ 0,40 cm²	≥ 50%

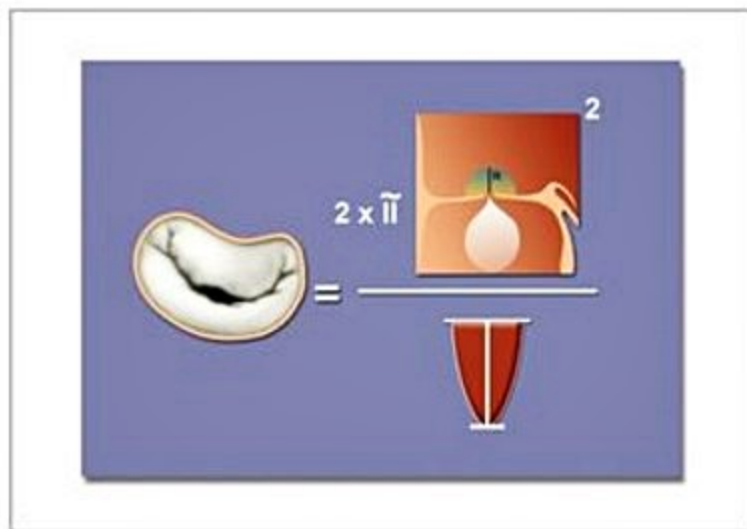



Figura 7. Esquema do cálculo da área de orifício regurgitante pelo método de PISA.

O VR também pode ser calculado por esse método aplicando a fórmula:

$$VR\ (mL) = AOR\ (cm^2) \times VTI \text{ da IM pelo Doppler contínuo } (cm)$$

Outros parâmetros indicativos de insuficiência mitral importante incluem: fluxo sistólico reverso em veia pulmonar, curva do Doppler contínuo densa e em forma de funil, área do jato regurgitante > 8 cm^2 e velocidade da onda E do fluxo mitral > 1,2 cm/s.

Estenose mitral

Os aspectos característicos da estenose mitral ao modo M e bidimensional incluem calcificação e espessamento das cúspides valvares e do aparelho subvalvar, diminuição da rampa E-F (Modo M), aparência de "bastão de hóquei" da cúspide anterior da valva mitral na diástole (plano paraesternal longitudinal ao bidimensional), abertura em cúpula da valva mitral e átrio esquerdo aumentado. O laudo dos pacientes com estenose mitral deve conter, necessariamente, área valvar mitral, gradiente diastólico médio entre o átrio esquerdo (AE) e ventrículo esquerdo (VE), pressão pulmonar e função sistólica do ventrículo direito (VD). Em pacientes com estenose importante, especialmente aqueles candidatos a valvoplastia por cateter-balão, descrever os critérios ecocardiográficos de Wilkins (escore de Block)[11,12].

Em adultos, a área valvar mitral normal varia de 4 a 6 cm^2. A área valvar mitral pode ser medida pela planimetria da circunferência interna da valva no plano paraesternal transversal, no ponto de abertura máxima das cúspides, durante a diástole. Esse método apresenta limitação de aplicação em pacientes com valvas extremamente calcificadas, ou previamente submetidos à comissurotomia.

Uma alternativa para a medida da área valvar é a avaliação hemodinâmica pelo Doppler contínuo, que quantifica a estenose por métodos como tempo de meia-pressão, equação de continuidade e PISA[13].

Pressure half time **(PHT) ou tempo de meia-pressão:** é o tempo que o gradiente de pressão leva para cair à metade de seu valor inicial.

A área valvar mitral é calculada pela fórmula que segue:

$$\text{Área valvar mitral} = \frac{220}{PHT}$$

Pacientes com débito cardíaco baixo ou bradicardia podem apresentar gradientes baixos mesmo na presença de estenose mitral importante. A presença de regurgitação valvar aórtica significativa e diminuição da complacência ventricular podem diminuir o tempo de meia-pressão em razão da rápida equalização pressórica entre AE e VE na diástole. Nesses casos, há superestimativa da gravidade da estenose mitral pelo PHT. Dessa maneira, a área valvar idealmente deverá ser calculada pela equação de continuidade, pela planimetria ou pelo método PISA[13].

Cálculo da área valvar mitral pela equação de continuidade: baseia-se no princípio de conservação da massa, ou seja, o fluxo que passa pela valva mitral deve ser igual ao da valva aórtica, desde que não haja insuficiência aórtica significativa (Figura 8). Na presença de insuficiência aórtica significativa, pode-se utilizar a valva pulmonar.

Para o cálculo da área valvar mitral deve-se utilizar a fórmula que segue:

$$\text{Área valvar mitral} = \frac{AST\ VSVE\ (cm^2) \times VTI\ VSVE\ (cm)}{VTI \text{ mitral } (cm)}$$

Gradiente diastólico AE-VE: pelo Doppler contínuo são determinados os gradientes diastólicos máximo e médio através da valva mitral. Pacientes em fibrilação atrial apresentam intensa variação dos gradientes transvalvares, sendo recomendada a realização de no mínimo três medidas desses gradientes para a obtenção da média dos valores. A classificação ecocardiográfica da gravidade da estenose mitral está apresentada na Tabela 2.

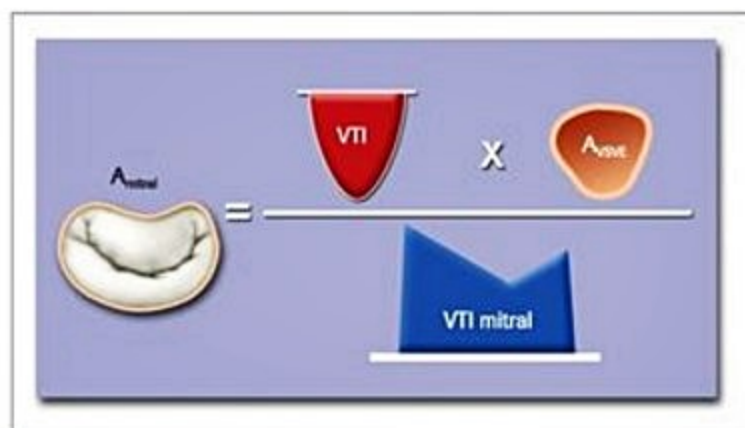



Figura 8. Esquema do cálculo da área valvar mitral pela equação de continuidade.

Tabela 2. Classificação da gravidade da estenose mitral

Estenose valvar mitral	Área valvar	Gradiente diastólico médio*
Discreta	1,6-2,5 cm²	≤ 5 mmHg
Moderada	1,1-1,5 cm²	6 a 11 mmHg
Importante	≤ 1,0 cm²	≥ 12 mmHg

* Não usar essa medida isoladamente, somente se for concordante com a área valvar.

Os critérios ecocardiográficos de Wilkins devem ser classificados de acordo com a Tabela 3[11].

O escore total pode variar de 4 a 16. Pacientes com escore ecocardiográfico maior que 8 têm pouca probabilidade de resultados favoráveis quando tratados pela valvotomia por cateter-balão.

Insuficiência aórtica

Os métodos ecocardiográficos para a quantificação da insuficiência aórtica incluem o mapeamento do fluxo sanguíneo com o Doppler pulsátil, o estudo do fluxo sanguíneo com o Doppler contínuo, o mapeamento de fluxos com o Doppler em cores, a estimativa do volume de sangue regurgitante e da fração regurgitante, a medida da *vena contracta* e o cálculo da área efetiva do orifício regurgitante[5,6].

Na avaliação do grau de insuficiência valvar aórtica pelo Doppler contínuo utiliza-se o conceito do tempo necessário para se atingir a metade do gradiente de pressão entre a aorta e o VE (tempo de meia-pressão ou *pressure half time*)[14]. Valores abaixo de 250 ms identificam insuficiência valvar de grau importante. O tempo de meia-pressão tende a diminuir em situações de insuficiência valvar de maior magnitude, assim como a angulação da rampa de desaceleração do gradiente de pressão entre a aorta e o VE. Desaceleração maior do que 4 m/s² indica insuficiência valvar de grau importante. Embora a insuficiência aórtica seja considerada importante quando há fluxo sanguíneo retrógrado holodiastólico na aorta abdominal, esse método apresenta algumas limitações: pode subestimar o grau de regurgitação, especialmente em pacientes com próteses valvares cardíacas, insuficiência paraprotética, disfunção ventricular esquerda ou estenose mitral de grau importante[15-19].

O uso do mapeamento do fluxo em cores leva em consideração a extensão e a área do jato regurgitante, a proporção entre a largura do jato regurgitante e o diâmetro da via de saída do VE, e a largura da *vena contracta* do fluxo regurgitante.

A estimativa da gravidade da insuficiência valvar aórtica pela medida do volume regurgitante e da fração regurgitante é realizada pelo cálculo da relação entre o fluxo sistólico através da valva aórtica, representando tanto o fluxo anterógrado quanto o fluxo regurgitante, e o fluxo diastólico medido na valva mitral ou o fluxo sistólico através da valva pulmonar, representando somente o fluxo anterógrado efetivo. As limitações do método são o tempo necessário para a sua realização, a possibilidade de pequenos erros de medidas gerarem grandes discrepâncias nos resultados e a presença de outras valvopatias ou defeitos congênitos septais associados.

Outro método é o cálculo da área do orifício efetivo regurgitante, em que se considera o princípio da convergência de fluxos (Tabela 4).

Estenose aórtica

Na presença dessa doença, deve-se descrever os possíveis mecanismos e etiologia (fusão comissural, fibrocalcificação degenerativa etc.), o tamanho das cavidades, a espessura miocárdica, o índice de massa ventricular esquerda e gradientes transvalvares sistólicos máximo e médio. Será considerada estenose valvar aórtica o gradiente transvalvar máximo ≥ 25 mmHg em pacientes com função sistólica do VE normal. Na presença de disfunção ventricular esquerda significativa, os gradientes através de valva aórtica estenótica podem ser subestimados em decorrência da disfunção ventricular. Deve ser rotina a medida dos gradientes transvalvares sistólicos em todos os pacientes com estenose aórtica. A medida da área valvar aórtica deve ser feita necessariamente nos pacientes com

Tabela 3. Escore ecocardiográfico de acordo com Wilkins

Escore	Mobilidade	Espessamento das cúspides	Espessamento subvalvar	Calcificação
1	Alta mobilidade, restrição apenas das extremidades das cúspides	Espessura próxima do normal (4-5 mm)	Espessamento mínimo, apenas na porção abaixo das cúspides	Única área ecodensa brilhante
2	Porções basais e médias com mobilidade normal	Porção média normal, espessamento das extremidades (5-8 mm)	Espessamento estendendo-se até 1/3 proximal das cordas	Áreas brilhantes confinadas às extremidades das cúspides
3	Valva move-se para a frente na diástole, principalmente pela base	Espessamento de toda a cúspide (5-8 mm)	Espessamento estendendo-se até 1/3 distal das cordas	Brilho se estendendo até a porção média das cúspides
4	Mínimo ou nenhum movimento das cúspides na diástole	Espessamento importante de toda a cúspide (> 8 mm)	Espessamento importante e encurtamento de todas as estruturas subvalvares	Brilho intenso na maior parte do tecido valvar

Tabela 4. Classificação da insuficiência valvar aórtica

IAo	Tempo de ½ pressão	*Vena contracta*	Desaceleração da rampa de pressão VE-AO	Largura jato IAo/VSVE	FR	VR	AOR
Discreta	> 500 ms	< 3 mm	< 2 m/s²	< 25 %	< 30%	< 30 mL/b	< 0,1 cm²
Moderada	250-499 ms	3-5,9 mm	2-4 m/s²	25-59%	30-49%	30-59 mL/b	0,1-0,29 cm²
Importante	< 250 ms	≥ 6 mm	> 4 m/s²	≥ 60 %	≥ 50%	≥ 60 mL/b	≥ 0,3 cm²

mL/b = mL por batimento

estenose importante e naqueles com disfunção ventricular esquerda, qualquer que seja o grau de estenose.

A forma mais utilizada para se avaliar a gravidade da estenose valvar aórtica é pela medida dos gradientes transvalvares pela equação de Bernoulli modificada, em que são medidos os gradientes sistólicos máximo e médio (Tabela 5). As maiores limitações técnicas desse método ocorrem na presença de fluxos sanguíneos excêntricos e de imagem ecocardiográfica limitada. A gravidade da lesão valvar pode também ser determinada pela medida da área valvar pela planimetria ou equação de continuidade. A área valvar aórtica normal é de 3 a 4 cm². Pela planimetria mede-se diretamente o orifício valvar durante a sístole. As maiores dificuldades desse método ocorrem quando a valva encontra-se muito calcificada, com pouca definição das bordas internas. Pela equação de continuidade, a área valvar aórtica é obtida da seguinte forma:

1) Medir o diâmetro da VSVE e calcular a área da secção transversa circular (AST VSVE), utilizando-se *zoom* do plano paraesternal longitudinal, na mesossístole de acordo com a fórmula;

$$\text{AST VSVE} = D^2 \times 0{,}785$$

2) Calcular a integral velocidade-tempo (VTI) na VSVE registrada com o Doppler pulsátil no plano apical cinco câmaras. Para localização adequada do fluxo da VSVE, inicialmente posiciona-se a amostra de volume ao nível da valva aórtica estenótica documentando o característico fluxo de alta velocidade com *aliasing*. Procede-se então a retirada lenta da amostra dessa região, em direção apical até o momento em que há queda súbita da velocidade. Nessa posição deve ser medida a velocidade da VSVE.

3) Medir a VTI por meio do registro da curva do Doppler contínuo através da valva aórtica estenótica (VTIao).

4) Aplicar a equação de continuidade:

$$\text{Área valvar aórtica} = \frac{\text{AST VSVE (cm}^2\text{)} \times \text{VTI VSVE (cm)}}{\text{VTI Ao (cm)}}$$

As limitações para o uso dessa equação ocorrem especialmente quando há imprecisão na determinação do diâmetro da VSVE e quando são utilizadas velocidades pré-valvares maiores que as reais. Será considerada estenose aórtica importante a velocidade transvalvar máxima de ≥ 4,5 m/s. A avaliação da gravidade da estenose aórtica pode também ser efetuada com o auxílio da relação entre V1/V2, onde V1 é a velocidade máxima do fluxo sistólico em VSVE e V2 é a velocidade máxima através da valva aórtica. Portanto, esse método considera estritamente as implicações fluxométricas na avaliação da gravidade da estenose[20-22].

Estenose tricúspide

Descrever o aspecto morfológico da valva (fusão comissural, espessamento etc.), grau de redução de abertura das cúspides (análise subjetiva da gravidade da lesão), tamanho de AD e VD e função sistólica do VD.

Na presença de estenose tricúspide, a avaliação hemodinâmica com Doppler contínuo demonstra aumento na velocidade do influxo tricuspídeo, com consequente aumento dos gradientes transvalvares diastólicos. A área valvar pode ser estimada pela medida do PHT, porém o valor utilizado é diferente daquele utilizado para valva mitral. Caracteriza-se como estenose tricúspide grave o gradiente diastólico médio ≥ 7 mmHg e PHT ≥ 190 ms[23].

Regurgitação tricúspide

Descrever o aspecto morfológico da valva, os possíveis mecanismos da insuficiência tricúspide (fusão co-

Tabela 5. Classificação da estenose valvar aórtica

EAo	Área valvar	Gradiente sistólico médio	Relação V1/V2
Discreta	> 1,5 cm²	< 20 mmHg	≥ 0,40
Moderada	1,0 a 1,5 cm²	20-39 mmHg	0,26-0,39
Importante	≤ 1,0 cm²	≥ 40 mmHg	≤ 0,25

EAo: estenose aórtica.

missural, dilatação do anel valvar, ruptura de cordoalha, prolapso valvar, síndrome carcinoide, anomalia de Ebstein), o tamanho das cavidades direitas e a função do VD. Utiliza-se o Doppler pulsátil para o mapeamento do jato da regurgitação no átrio direito para quantificar a gravidade da insuficiência. Insuficiência tricúspide importante em geral apresenta: fluxo reverso em veias hepáticas, aumento na velocidade do fluxo diastólico tricuspídeo (onda E ⩾ 1,0 m/s), sinal denso da curva de refluxo ao Doppler contínuo, jato de insuficiência tricúspide ⩾ 30% da área do AD.

Estenose pulmonar

Estenose valvar isolada congênita: nesses casos, descrever o aspecto morfológico da valva pulmonar (espessamento valvar, displasia etc.), o diâmetro do anel (parâmetro importante para casos de valvoplastia) e a função ventricular direita. A quantificação da gravidade da estenose pulmonar é feita pela medida do gradiente transvalvar sistólico máximo pelo Doppler contínuo. Gradiente máximo < 30 mmHg é considerado estenose pulmonar sem repercussão hemodinâmica; entre 31 e 50 mmHg, estenose de grau discreto; entre 51 e 69 mmHg, estenose de grau moderado; e ≥ 70 mmHg, estenose de grau importante[24].

Cardiomiopatias

A ecocardiografia tem importância fundamental para o diagnóstico das cardiomiopatias, que são classificadas em dilatada, hipertrófica e restritiva. A cardiomiopatia dilatada caracteriza-se por dilatação importante das cavidades cardíacas, espessura de parede dentro dos limites da normalidade e disfunção sistólica global (Figura 9). A ecocardiografia permite a quantificação do grau de comprometimento da função sistólica, importante marcador prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca, assim como a detecção de alterações da motilidade segmentar, indicativo de doença arterial coronária. A insuficiência mitral é bastante comum em pacientes com disfunção sistólica e dilatação do ventrículo esquerdo (Figura 10).

A dilatação secundária do anel mitral prejudica a coaptação adequada das cúspides valvares, sendo geralmente associada com insuficiência valvar central. Pela ecocardiografia bidimensional, a aparência da valva mitral é normal, e o grau de insuficiência mitral geralmente não é importante, exceto em casos extremos de disfunção ventricular. Uma vez que a insuficiência mitral primária também pode levar a sintomas de insuficiência cardíaca, essa diferenciação é importante para o manuseio dos pacientes. Quando a disfunção ventricular é secundária à insuficiência mitral, a valva mitral geralmente apresenta anormalidades estruturais que são facilmente detectadas pela ecocardiografia bidimensional, como discutido anteriormente. As derivadas de pressão-tempo (dP/dT e dP/dT negativa) são índices de avaliação da função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo e que refletem, respectivamente, a capacidade do ventrículo esquerdo em aumentar ou diminuir o gradiente de pressão em relação ao átrio esquerdo dentro de um intervalo de tempo.

Figura 9. Plano apical de quatro câmaras demonstrando aumento de todas as cavidades cardíacas com o ventrículo esquerdo com perda de sua forma elipsoide, característica de disfunção sistólica dessa câmara.

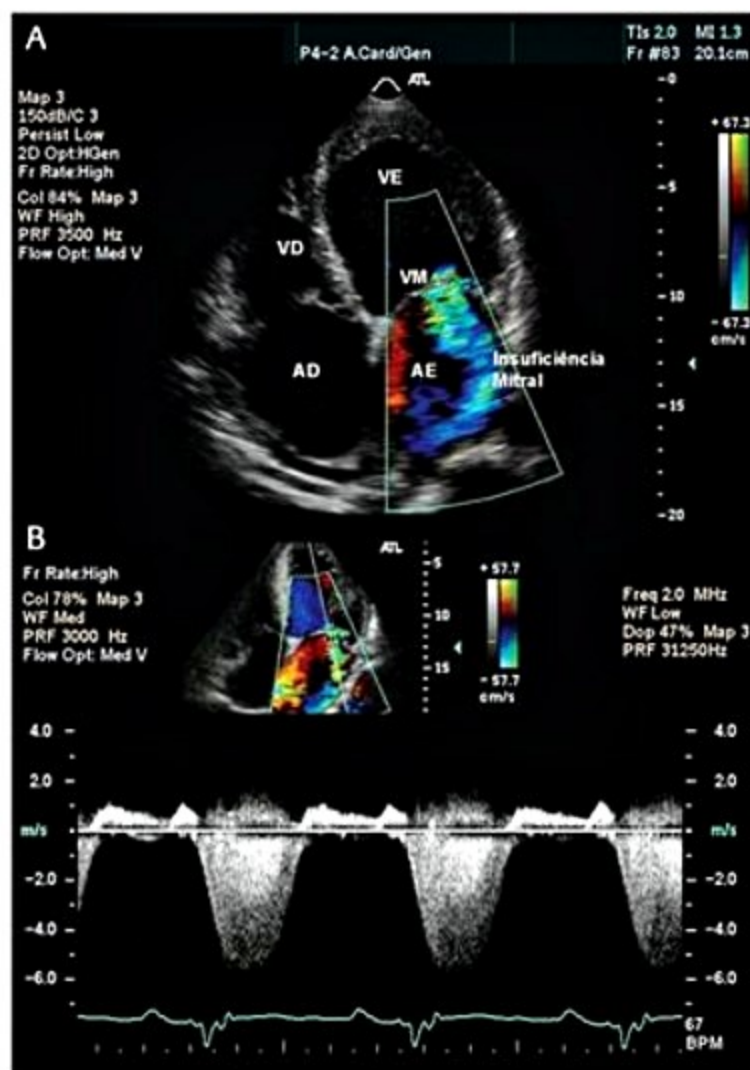



Figura 10. Mapeamento de fluxo em cores (A) e curva espectral do Doppler contínuo mostrando jato de insuficiência mitral (B). Observe que, como o jato afasta-se do transdutor, a curva é mostrada abaixo da linha de base.

A taxa de mudança no gradiente de pressão sistólica entre o ventrículo esquerdo e o átrio esquerdo com o passar do tempo é determinada pelo intervalo necessário para a velocidade do jato aumentar de 1 para 3 m/s. A dP/dT negativa será aferida na porção sistólica ascendente do espectro Doppler e representa o tempo necessário para a velocidade diminuir de 3 para 1 m/s (Figura 11). Valores normais são considerados maiores que 1.200 mmHg/s. A dP/dT abaixo de 450 mmHg/s se correlaciona com o pior prognóstico, e valores entre 850 mmHg/s e 1.200 mmHg/s com melhor prognóstico em pacientes com disfunção ventricular.

A cardiomiopatia hipertrófica é uma doença hereditária caracterizada por hipertrofia ventricular em um ventrículo não dilatado, na ausência de condições que expliquem a magnitude da hipertrofia. O aumento da espessura miocárdica do ventrículo esquerdo é o achado ecocardiográfico característico da cardiomiopatia hipertrófica, sendo geralmente assimétrico e com distribuição variável. A hipertrofia miocárdica está associada a graus variados de alterações funcionais, podendo ou não haver obstrução funcional do fluxo sanguíneo na via de saída do ventrículo esquerdo em razão do movimento anterior sistólico da valva mitral (Figura 12).

O estudo de fluxo ao Doppler permite a determinação do gradiente de pressão intraventricular, assim como a avaliação da insuficiência mitral, que é um achado frequente nessa doença. A ecocardiografia é o principal método utilizado tanto para o diagnóstico da cardiomiopatia hipertrófica como para o auxílio na determinação do prognóstico e resposta terapêutica. É também de grande importância a avaliação de familiares dos pacientes com cardiomiopatia hipertrófica, possibilitando o diagnóstico de formas mais discretas dessa doença, que poderiam passar despercebidas sem essa associação com uma história familiar bem definida.

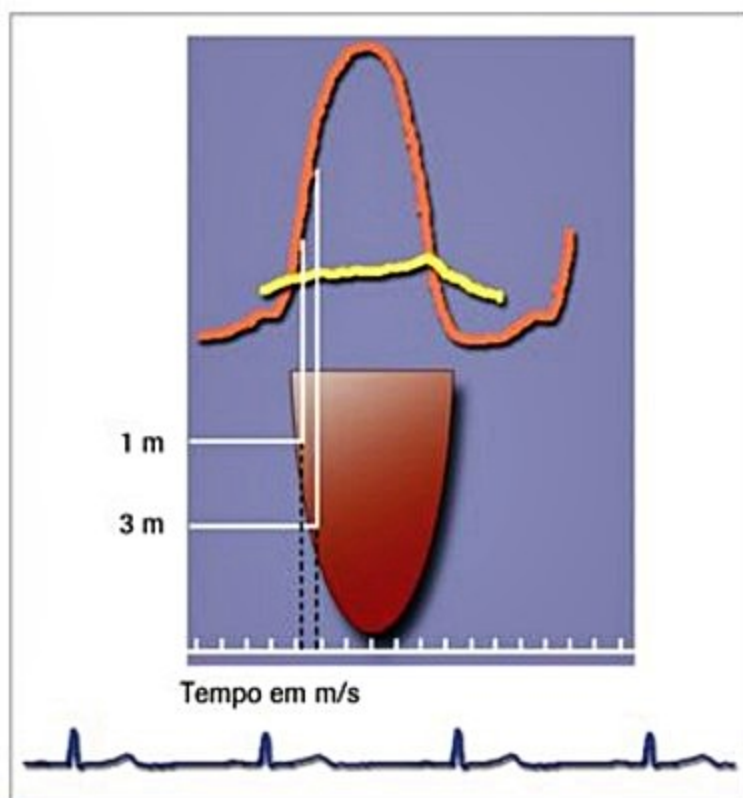



Figura 11. Esquema para a medida da dP/dT. Valor normal: acima de 1.200 mmHg/s.

Figura 12. Imagem bidimensional (A) no corte paraesternal longitudinal mostrando importante hipertrofia miocárdica, mais acentuada no septo interventricular, e o movimento anterior sistólico da valva mitral em paciente com cardiomiopatia hipertrófica. Note que, durante a sístole ventricular, a porção anterior do folheto toca o septo interventricular. (B): mostra o movimento anterior sistólico da valva mitral no modo M. AE: átrio esquerdo; AO: aorta; MAS: movimento anterior sistólico; SIV: septo interventricular; VM: valva mitral.

A cardiomiopatia restritiva é associada a processos infiltrativos, como a amiloidose cardíaca ou hemocromatose, e caracteriza-se por espessamento miocárdico, alteração importante da função diastólica e função sistólica normal ou discretamente diminuída.

Doença arterial coronária (DAC)

A doença arterial coronária (DAC) é a principal causa de cardiopatia nas sociedades modernas e apresenta alto grau de morbidade e mortalidade. Embora a ecocardiografia não permita a visibilização direta das artérias coronárias em todo o seu trajeto, essa técnica fornece informações importantes pelo estudo do desempenho do ventrículo esquerdo. A ecocardiografia realizada sob condições de estresse induzido pelo esforço físico ou por agentes farmacológicos é um método não invasivo amplamente utilizado para o diagnóstico e avaliação prognóstica de pacientes com DAC crônica suspeita ou conhecida[25-27]. Em pacientes com infarto agudo do miocárdio, a ecocardiografia é amplamente utilizada para o diagnóstico, avaliação funcional, estratificação de risco e detecção de complicações, como comunicação interventricular, ruptura do músculo papilar, pseudoaneurisma, trombo e ruptura da parede livre do ventrículo esquerdo[28-30].

A ecocardiografia transtorácica é um excelente método de triagem em pacientes com DAC, pois as alterações da motilidade segmentar ocorrem segundos após a oclusão coronária e são marcadores fidedignos de infarto antigo do miocárdio[31]. Apesar de as alterações da motilidade segmentar poderem significar isquemia ou infarto antigo, em vez de agudo, elas ajudam a afastar outras causas de dor precordial como dissecção de aorta, pericardite, embolia pulmonar maciça.

A ecocardiografia em repouso fornece uma série de informações sobre a função ventricular esquerda e a viabilidade miocárdica, com importantes implicações tera-

pêuticas e prognósticas após o infarto agudo do miocárdio. Dados do estudo GISSI[32] demonstraram que um dos principais fatores prognósticos de mortalidade cardíaca após o infarto é a função ventricular esquerda, com maiores incrementos da mortalidade associados à redução progressiva da FE ventricular, e os pacientes de alto risco são aqueles com FE do ventrículo esquerdo menor que 35%.

O escore de motilidade parietal é obtido a partir da divisão ecocardiográfica do ventrículo esquerdo em 17 segmentos, aos quais se atribuem valores de 1 a 4 de acordo com seu grau de motilidade. Esse é de grande auxílio em se estabelecer o grau de disfunção ventricular esquerda, especialmente porque tem mais relação com a massa total envolvida no processo de injúria isquêmica do que a própria FE, que pode estar superestimada. Assim, o valor "1" identifica movimento contrátil normal; subsequentemente, hipocinesia, acinesia e discinesia recebem outros valores. O índice do escore de motilidade ventricular esquerda é criado pela soma dos escores dados aos 17 segmentos dividido pelo número de segmentos analisados. Um escore entre 1 a 1,6 demonstra função ventricular normal ou com discreto comprometimento; de 1,61 a 2,0, comprometimento moderado e maior que 2,0, comprometimento importante. A análise da espessura miocárdica pode definir a ausência de viabilidade miocárdica e sua extensão no miocárdio, uma vez que está demonstrado que segmentos na região de infarto antigo com menos de 6 mm e com ecogenicidade aumentada invariavelmente consistem de tecido cicatricial (Figura 13)[33].

Outras informações classicamente conferidas pela ecocardiografia transtorácica nos pacientes com DAC crônica estão relacionadas a complicações como presença e gravidade de insuficiência mitral, presença de aneurismas ventriculares e trombos e outras comorbidades, como presença de valvopatia aórtica e mitral e hipertensão arterial pulmonar.

Figura 13. Parede posterior do ventrículo esquerdo com afinamento (espessura < 0,6 cm) em paciente com cardiomiopatia isquêmica. VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito. Note que o septo ventricular apresenta espessura preservada e alteração de sua motilidade, achado que indica a necessidade de investigação por métodos que avaliam a reserva contrátil do miocárdio.

Uso da ecocardiografia sob estresse

A ecocardiografia sob estresse é um método não invasivo estabelecido para avaliação de pacientes com DAC obstrutiva suspeita ou conhecida, exercendo um importante papel na determinação de seus diagnóstico e prognóstico, na avaliação do impacto de terapias de revascularização, na detecção de viabilidade miocárdica e no auxílio às decisões terapêuticas. O estresse cardiovascular causa isquemia miocárdica em regiões supridas por uma artéria com grau significativo de estenose e esse fenômeno é manifestado por alteração transitória da motilidade segmentar. A ecocardiografia bidimensional permite a avaliação de todos os segmentos miocárdicos do ventrículo esquerdo com grande resolução espacial e temporal, tornando-se a ferramenta ideal para a avaliação não invasiva da isquemia miocárdica.

Os métodos disponíveis para a indução do estresse são esforço físico (esteira ou bicicleta ergométrica), estimulação atrial transesofágica, agentes vasodilatadores (dipiridamol e adenosina) ou estimulantes adrenérgicos (dobutamina). A indução de isquemia miocárdica por esforço físico, dobutamina e marca-passo transesofágico baseia-se no aumento do duplo produto cardíaco e, consequentemente, do consumo miocárdico de oxigênio. Por sua vez, os agentes vasodilatadores aumentam o fluxo sanguíneo coronário e podem levar à perfusão miocárdica heterogênea por causa do roubo de fluxo que, em alguns pacientes, é suficiente para causar isquemia miocárdica.

Acurácia diagnóstica para detecção de isquemia

A ecocardiografia sob estresse apresenta boa acurácia para detecção de isquemia miocárdica induzida, em pacientes com probabilidade pré-teste intermediária ou alta[34-36]. Quando comparada ao teste ergométrico, a ecocardiografia sob estresse tem maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de DAC e apresenta valor clínico adicional na detecção e na localização da isquemia miocárdica. Enquanto a ecocardiografia pela dobutamina e pelo exercício apresenta acurácia diagnóstica semelhante (83% e 85%, respectivamente), a ecocardiografia sob estresse pelo dipiridamol parece apresentar uma acurácia diagnóstica um pouco menor, e essa diferença pode ser atribuída à menor sensibilidade do dipiridamol na identificação de pacientes com doença uniarterial (38% para dipiridamol, 70% para exercício e 61% para dobutamina)[37-39]. A adição de atropina à ecocardiografia pela dobutamina aumenta a acurácia e diminui a porcentagem de testes ineficazes, especialmente em pacientes sob uso de betabloqueadores[40,41]. Como outros métodos não invasivos, a sensibilidade da ecocardiografia sob estresse é maior em pacientes com doença multiarterial que em uniarteriais, em pacientes com infarto miocárdico prévio e aqueles com lesões > 70% de obstrução, quando comparados com pacientes com estenoses de grau moderado.

Indicações gerais da ecocardiografia sob estresse

A escolha do tipo de estresse a que o paciente será submetido deve basear-se no objetivo do exame e nas condições clínicas associadas, considerando-se as contraindicações específicas para cada modalidade[42,43]. O teste com esforço físico está indicado em pacientes aptos a realizar o teste ergométrico máximo e eficaz ou para avaliação de angina de esforço. Pacientes com quadro clínico de insuficiência coronária que estejam impossibilitados de realizar exercício físico por razões ortopédicas, neurológicas, vasculares ou devido à idade avançada devem ser submetidos a ecocardiografia com uso de estresse farmacológico, assim como pacientes com indicação de pesquisa de viabilidade miocárdica (com utilização da dobutamina).

A ecocardiografia sob estresse é indicada para avaliação de isquemia miocárdica em indivíduos sintomáticos, quando o teste ergométrico padrão não é diagnóstico, e para pesquisa de isquemia miocárdica em pacientes com quadro clínico não sugestivo de insuficiência coronária e teste ergométrico positivo ou duvidoso. Em pacientes com suspeita clínica significativa de DAC, a ecocardiografia sob estresse também está indicada quando existem situações concomitantes que podem gerar falhas no diagnóstico pelo teste ergométrico, como a presença de alterações em repouso do segmento ST e onda T, presença de bloqueio de ramo esquerdo, hipertrofia ventricular esquerda, ritmos ventriculares de marca-passo ou tratamento com digitálicos[1].

Como com qualquer outro teste diagnóstico, é importante conhecer a probabilidade pré-teste da doença a ser avaliada, considerando-se a história clínica, os fatores de risco, o exame físico e os sintomas, especialmente de dor torácica[44,45]. O valor diagnóstico da ecocardiografia sob estresse é maior em pacientes cuja probabilidade pré-teste de DAC é de grau intermediário. Esses pacientes incluem mulheres sintomáticas de meia-idade com angina típica, pacientes com fatores de risco para DAC e achados anormais no eletrocardiograma em repouso e pacientes com fatores de risco e angina atípica. Em tais pacientes, a ecocardiografia sob estresse apresenta um maior valor em aumentar (em casos de resultado positivo) ou diminuir (em casos de resultado negativo) a probabilidade de DAC. Em pacientes com baixa probabilidade pré-teste (como em pacientes sem fatores de risco ou aqueles com dor precordial não anginosa ou angina atípica), a ecocardiografia sob estresse não está indicada.

Da mesma forma, a ecocardiografia sob estresse não é recomendada para avaliação inicial de pacientes assintomáticos sem DAC estabelecida. Entretanto, se um paciente assintomático apresenta um teste ergométrico com possível resultado falso-positivo, um ecocardiograma sob estresse negativo pode ser útil na diminuição da probabilidade de DAC. Em geral, pacientes com uma resposta positiva ao teste ergométrico, porém sem alteração da motilidade segmentar induzida pelo estresse, têm baixa taxa de eventos cardiovasculares adversos durante o acompanhamento tardio, mas um pouco maior que pacientes com resultado completamente negativos[46,47].

A ecocardiografia sob estresse pode ser de grande utilidade no manuseio clínico do paciente, na avaliação dos resultados da terapia empregada e no acompanhamento de pacientes com DAC conhecida que apresentam novos sintomas. Entretanto, não está indicada para avaliação periódica de rotina de pacientes estáveis que não apresentam mudança na terapia.

Avaliação da severidade da doença, estratificação de risco e prognóstico

Em pacientes com doença isquêmica crônica, a função ventricular esquerda tem influência importante no prognóstico a longo termo, com maior mortalidade associada à diminuição da fração de ejeção ventricular. Da mesma forma, a presença ou a ausência de isquemia miocárdica induzida tem valor prognóstico nesses pacientes. Em pacientes com alta probabilidade pré-teste, a ecocardiografia sob estresse pode ser útil não só para o diagnóstico, mas na avaliação da localização e severidade da isquemia induzida. A presença ou a ausência de isquemia miocárdica induzida pela ecocardiografia sob estresse físico ou farmacológico apresenta importante valor prognóstico. A presença de resultado negativo está associada a baixo risco de eventos cardiovasculares durante o acompanhamento[48,49]. Pacientes com resultado positivo apresentam maior taxa de eventos cardiovasculares, porém a morbidade ou mortalidade cardiovascular é variável.

Em pacientes com infarto miocárdico prévio, a ecocardiografia sob estresse pode ser útil na avaliação da presença, distribuição e severidade da isquemia miocárdica, com importantes implicações prognósticas[50,51].

Avaliação da viabilidade miocárdica

Em pacientes com DAC crônica estabelecida, a função contrátil miocárdica pode estar deprimida em razão da necrose miocárdica ou como resultado do miocárdio hibernado. Assim, em pacientes com doença multiarterial e função ventricular esquerda deprimida, a melhora da contração miocárdica segmentar durante baixas doses de dobutamina é considerada indicativa de reserva contrátil e é preditora de melhora da função ventricular após cirurgia de revascularização miocárdica[52-55].

Em pacientes assintomáticos submetidos à cirurgia de revascularização cirúrgica com sucesso, a avaliação rotineira pela ecocardiografia sob estresse não é necessária. A identificação de isquemia residual em pacientes assintomáticos não melhora a sua evolução. Entretanto, quando os sintomas persistem ou recorrem após cirurgia de revascularização, a ecocardiografia sob estresse pode ser útil na identificação de obstrução do enxerto, no desenvolvimento de novas lesões obstrutivas ou mesmo na localização e avaliação da severidade da isquemia residual em casos de revascularização incompleta.

Ecocardiografia com contraste à base de microbolhas

A ecocardiografia contrastada é uma técnica que utiliza agentes de contraste a base de microbolhas injetados por via endovenosa periférica para melhorar o sinal eco-

cardiográfico. O mecanismo primário pelo qual a injeção de microbolhas contrasta as diferentes estruturas cardíacas é decorrente da introdução de múltiplas interfaces gás-líquido na circulação, levando ao aumento da reflexão do ultrassom e melhorando a qualidade das imagens ecocardiográficas[56,57]. As microbolhas utilizadas atualmente são formadas por envoltório proteico ou lipídico contendo gases de alto peso molecular em seu interior, os perfluorocarbonos, o que lhes confere estabilidade suficiente para atravessar a barreira pulmonar e contrastar as cavidades cardíacas esquerdas e a circulação coronária[58,59].

As indicações atuais da ecocardiografia com contraste incluem a opacificação ventricular esquerda e do delineamento dos bordos endocárdicos em pacientes com janela ecocardiográfica subótima[57]. O recente desenvolvimento de microbolhas com maior persistência na circulação sanguínea, associado ao avanço nas técnicas ultrassonográficas, permitiu o estudo da perfusão miocárdica, ampliando o papel da ecocardiografia contrastada na avaliação não invasiva da doença arterial coronária (DAC). Assim, potenciais aplicações da ecocardiografia com microbolhas incluem a avaliação de isquemia miocárdica em pacientes com DAC crônica pela detecção de anormalidades de perfusão e reserva de fluxo coronário, ou com síndromes coronárias agudas pela delimitação da área de risco no infarto agudo do miocárdio e fenômeno de *no-reflow* após reperfusão miocárdica e, ainda, determinação de viabilidade miocárdica.

O desenvolvimento de contrastes contendo microbolhas de menor diâmetro e maior estabilidade, associado a avanços tecnológicos, como a imagem harmônica intermitente e a imagem com baixo índice mecânico, permitiu o estudo da perfusão miocárdica pela ecocardiografia[60-62]. Entretanto, estudos multicêntricos ainda são necessários para melhor padronização das técnicas de avaliação da perfusão miocárdica e definição de acurácia diagnóstica do método para detecção de DAC. A concentração das microbolhas na microcirculação coronária reflete o volume sanguíneo nas diferentes regiões do miocárdio e forma a base para avaliação da perfusão pela ecocardiografia com contraste miocárdico. Assim, a diferença relativa de perfusão entre as regiões supridas por artérias sem obstruções e as supridas por artérias estenóticas pode ser detectada pela ecocardiografia com contraste miocárdico, utilizando diferentes tipos de agentes estressores, como os inotrópicos positivos e vasodilatores, ou exercício.

Diversos estudos clínicos demonstraram uma boa correlação entre as alterações regionais de perfusão miocárdica obtidas pela ecocardiografia com contraste miocárdico e imagem harmônica intermitente e induzida por diferentes tipos de estresse farmacológico com a cintilografia miocárdica e angiografia coronária[62,63]. A ecocardiografia com perfusão em tempo real é outra modalidade de imagem ecocardiográfica desenvolvida recentemente que utiliza baixo índice mecânico e permite a avaliação simultânea da motilidade e perfusão miocárdica em tempo real. A análise da perfusão miocárdica por essa técnica permite a detecção de defeitos perfusionais antes da indução de alterações da motilidade segmentar durante o estresse pela dobutamina[64,65], de acordo com a sequência de eventos fisiopatológicos conhecida como cascata isquêmica[66].

Em um estudo envolvendo 1.486 pacientes, avaliamos a exequibilidade, a segurança e a acurácia diagnóstica da ecocardiografia com contraste miocárdico sob estresse pela dobutamina-atropina em comparação com a ecocardiografia sob estresse pela dobutamina convencional, sem uso de contraste ecocardiográfico[67]. Demonstramos que o uso de contraste ecocardiográfico permitiu uma adequada avaliação da perfusão miocárdica sem nenhuma alteração na incidência de efeitos adversos ou arritmias cardíacas quando comparado ao protocolo convencional. A exequibilidade da análise da perfusão miocárdica foi de 94% em repouso e 95% no pico do estresse.

Em outro estudo, foi demonstrado que a ecocardiografia sob estresse pela dobutamina-atropina com estudo da perfusão miocárdica pode ser utilizada para avaliação de pacientes que chegam à sala de emergência com dor precordial e suspeita de síndrome coronária aguda (Figura 14)[60]. A análise da perfusão miocárdica apresentou boa acurácia para detecção de DAC e mostrou-se um preditor independente de eventos cardíacos. Adicionalmente, a análise da perfusão miocárdica apresentou boa acurácia para detecção de DAC e mostrou-se um preditor independente de eventos cardíacos.

A dinâmica da reperfusão do contraste miocárdico em tempo real permite a quantificação de fluxo miocárdico, quando usada infusão contínua de contraste. O fluxo miocárdico pode ser quantificado utilizando-se modelos matemáticos com base na estimativa da intensidade de platô e a velocidade média de repreenchimento da microcirculação pelas microbolhas[68]. O repreenchimento das microbolhas no miocárdio em razão do tempo pode ser medido pelo aumento da intensidade acústica a cada quadro da sequência de imagens após a destruição completa das microbolhas no miocárdio pelo impulso de alta energia ultrassônica (*flash* ecocardiográfico). A utilização de programas computacionais específicos para quantificação do contraste miocárdico permite a análise

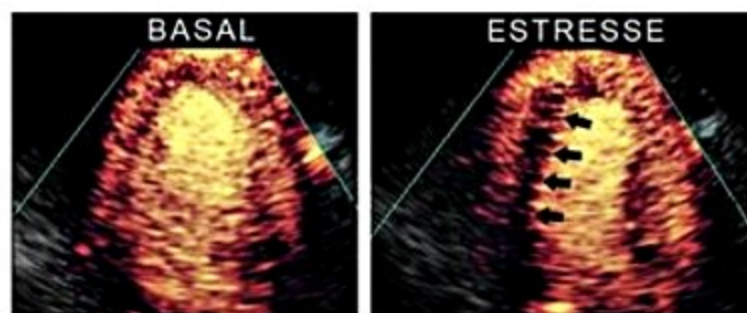



Figura 14. Ecocardiografia com contraste miocárdico à base de microbolhas. Imagem bidimensional em corte apical longitudinal mostrando a presença de contraste ecocardiográfico na cavidade do ventrículo esquerdo e no músculo cardíaco indicando perfusão miocárdica normal no estado basal (painel à esquerda) e presença de defeito de perfusão miocárdica (área escura, setas) no pico do estresse pela dobutamina (painel à direita).

de sequências de imagens e a quantificação do fluxo miocárdico regional, tanto em estado de repouso como após a indução de estresse cardiovascular, fornecendo, assim, a quantificação da reserva de fluxo miocárdico.

Recentemente, nosso grupo[69] estudou o valor da análise quantitativa da perfusão miocárdica para detecção de DAC durante o estresse pela dobutamina-atropina e pela adenosina. Os autores demonstraram que a reserva de velocidade de fluxo miocárdico obtida pela ecocardiografia com perfusão miocárdica em tempo real sob estresse pela dobutamina-atropina apresentou acurácia semelhante ao estresse pela adenosina para detecção de DAC (acurácia de 80% para ambos os fármacos). É interessante que a análise quantitativa da perfusão miocárdica durante o estresse pela dobutamina-atropina apresentou valor adicional significativo para o diagnóstico de DAC em relação à análise do eletrocardiograma em 12 derivações, à análise da motilidade segmentar e à análise qualitativa da perfusão miocárdica.

Disfunção diastólica do ventrículo esquerdo

Outro ponto importante a ser enfatizado é que pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca podem apresentar função sistólica preservada, sendo portadores de insuficiência cardíaca diastólica. A diástole é uma importante fase do ciclo cardíaco que se inicia com o fechamento da valva aórtica e termina com o fechamento da valva mitral. A função diastólica normal é clinicamente definida como a habilidade do ventrículo esquerdo de acomodar um adequado volume de enchimento para manter o débito cardíaco normal, mantendo baixas as pressões de enchimento. A diástole inclui o período de relaxamento isovolumétrico, que ocorre logo após o fechamento da valva aórtica e perdura até a abertura da valva mitral, o período de enchimento ventricular esquerdo rápido, o período de enchimento ventricular esquerdo passivo, ou diástase, e finalmente, o período de contração atrial.

A disfunção diastólica inclui as alterações do relaxamento ventricular (relaxamento ativo ou energético-dependente alterado) e da complacência ventricular (alterações das propriedades elásticas do miocárdio) e pode ocorrer antes do desenvolvimento de qualquer outra alteração estrutural. A disfunção diastólica pode ser resultante de fatores como isquemia miocárdica, hipertrofia miocárdica, redução do tônus beta-adrenérgico e aumento do tecido conectivo. Embora as medidas invasivas de pressões e volumes intraventriculares sejam consideradas o padrão de referência para avaliação da função diastólica, essa avaliação é tecnicamente difícil, tornando-se pouco útil na prática clínica. A ecocardiografia Doppler permite o estudo das velocidades de fluxo de enchimento ventricular esquerdo, assim como das velocidades de fluxo nas veias pulmonares, e vários estudos na literatura têm demonstrado sua utilidade na avaliação da função diastólica[70-72]. Essa técnica tem as vantagens de ser realizada de forma relativamente rápida, não invasiva e com baixo custo e, portanto, também permite a avaliação seriada dos pacientes.

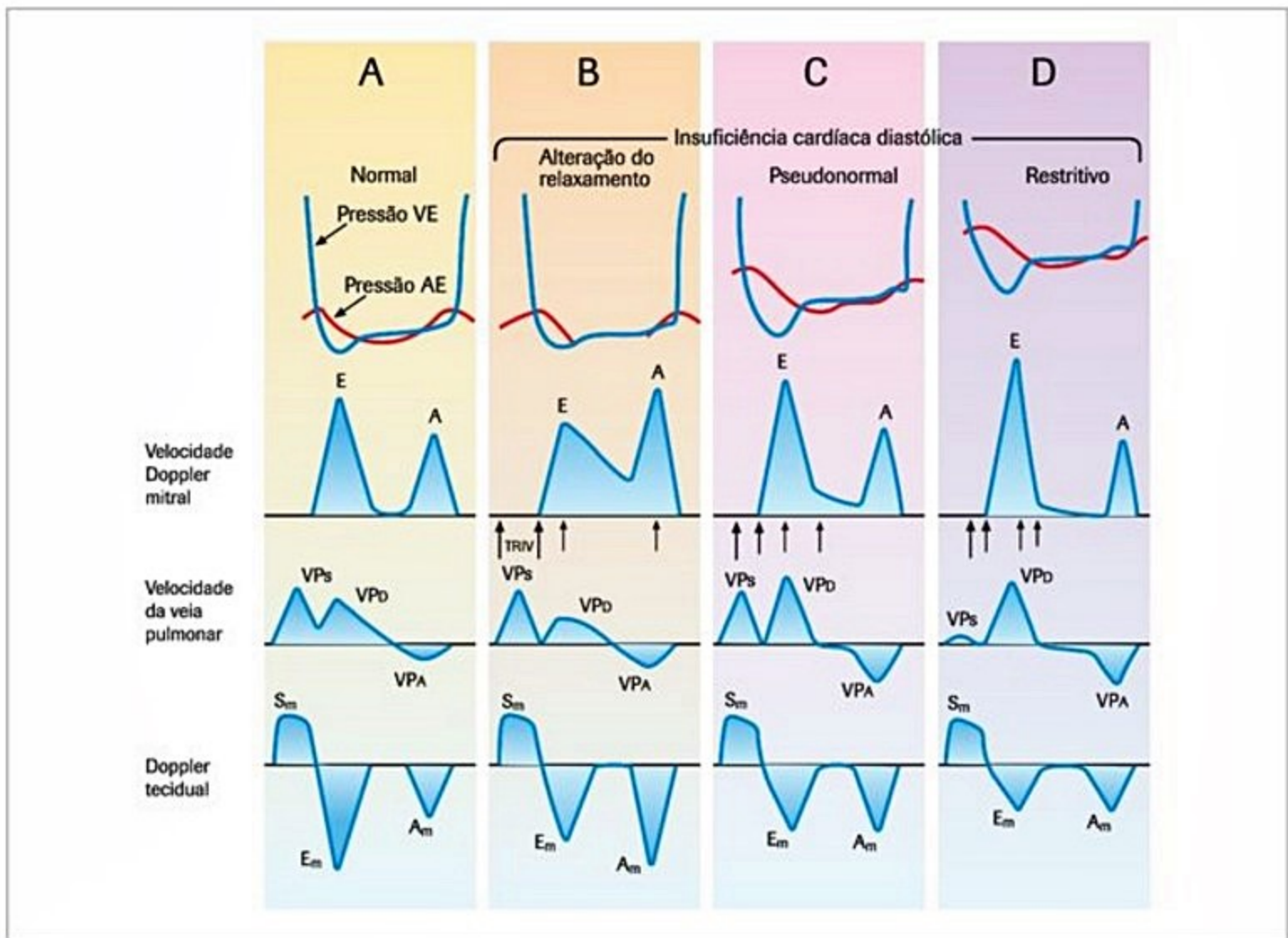
Embora nenhuma técnica não invasiva possa medir diretamente a função diastólica, as velocidades de fluxo obtidas pelo Doppler são usadas para inferir os parâmetros do desempenho diastólico. Na maioria dos casos, uma cuidadosa avaliação dos padrões de fluxo transvalvar mitral e do fluxo venoso pulmonar, combinados com os achados da ecocardiografia bidimensional, pode fornecer uma estimativa acurada da função diastólica. As velocidades do fluxo de enchimento ventricular esquerdo são obtidas com a amostra do Doppler pulsado posicionada entre as pontas das cúspides da valva mitral no corte apical quatro câmaras, enquanto as velocidades do fluxo venoso pulmonar geralmente são obtidas com a amostra do Doppler pulsado posicionada a 1 centímetro da desembocadura das veias pulmonares (habitualmente a veia pulmonar superior esquerda) no átrio esquerdo. O fluxo venoso pulmonar pode ser obtido pela ecocardiografia Doppler transtorácica em aproximadamente 90% dos pacientes[73].

Os índices mais utilizados para o estudo da função diastólica são velocidade máxima de enchimento ventricular esquerdo precoce (onda E), velocidade de enchimento ventricular esquerdo tardio (onda A), relação entre as velocidades precoce e tardia (relação E/A), tempo de relaxamento isovolumétrico, tempo de desaceleração da onda E, velocidades sistólica e diastólica do fluxo venoso pulmonar e duração e velocidade da onda A pulmonar. A Tabela 6 mostra os valores obtidos pela ecocardiografia Doppler em indivíduos normais e pacientes com disfunção diastólica (Figura 15).

Avaliação de tumores e massas intracardíacas

A ecocardiografia é a modalidade de imagem de escolha para o diagnóstico de massas cardíacas, tais como trombos e tumores. A formação de trombos intracardíacos está associada a várias doenças, pode ocorrer em qualquer câmara cardíaca e frequentemente resulta em fenômenos embólicos. A aparência de trombos intracardíacos pode variar bastante e, embora eles tipicamente estejam aderidos ao endocárdio, podem apresentar ampla movimentação dentro da cavidade. A maioria dos casos de trombos atriais ocorre em pacientes com fibrilação atrial, aumento do átrio esquerdo e valvopatias (particularmente a estenose mitral). Os trombos localizados no átrio esquer-

Tabela 6. Parâmetros de enchimento ventricular esquerdo obtidos pela ecocardiografia Doppler

	Normal	Alteração do relaxamento	Restritivo
Relação E/A	1-2	< 1	> 2
Tempo de relaxamento isovolumétrico (ms)	70-90	> 90	< 70
Tempo de desaceleração (ms)	160-240	> 240	< 160

■ **Figura 15.** Diagrama mostrando os padrões de fluxo transvalvar mitral (esquerda) e pulmonar (direita) normal (painel superior), com relaxamento lento (painel médio) e padrão pseudonormal (painel inferior).

do podem ser detectados pela ecocardiografia transtorácica ou transesofágica; porém, a abordagem esofágica apresenta uma maior acurácia para detecção de trombos no apêndice atrial esquerdo. Uma vez que aproximadamente 50% dos trombos estão limitados ao apêndice, a ecocardiografia transesofágica é o procedimento de escolha para a avaliação de pacientes com suspeita de trombos atriais, com sensibilidade de 90 a 95% e especificidade de 95 a 100% (Figura 16)[74,75].

■ **Figura 16.** Imagens obtidas pela ecocardiografia transesofágica mostrando presença de trombo no apêndice atrial esquerdo (painel à esquerda) e grande trombo no átrio esquerdo (painel à direita). AAE: apêndice atrial esquerdo; AE: átrio esquerdo: TR: trombo.

A maioria dos trombos localizados no ventrículo esquerdo ocorre em pacientes com disfunção sistólica (cardiomiopatia dilatada, infarto agudo do miocárdio, aneurisma ventricular). Os trombos localizados no ápice ventricular são detectados com maior facilidade pela ecocardiografia transtorácica. Os trombos podem ser laminares e fixos, ou móveis, projetando-se para dentro da cavidade ventricular. As características ecocardiográficas do trombo podem influir no risco de embolização.

Os tumores cardíacos são achados pouco frequentes e podem ser intracavitários ou intramurais. O mixoma é o tumor cardíaco mais comum, responsável por 25% dos casos de tumores cardíacos. Embora possa ocorrer em qualquer câmara cardíaca, está localizado no átrio esquerdo em 75% dos casos[76]. O mixoma atrial esquerdo geralmente manifesta-se pela presença de um pedículo ligado ao endocárdio, mais comumente ao septo interatrial, e apresenta movimentos de graus variáveis na cavidade. Os rabdomiomas são tumores benignos associados à esclerose tuberosa. Esses tumores geralmente são múltiplos e aparecem dentro das cavidades cardíacas (Figura 17)[77]. Os fibromas são encontrados em crianças e afetam o ventrículo esquerdo mais frequentemente.

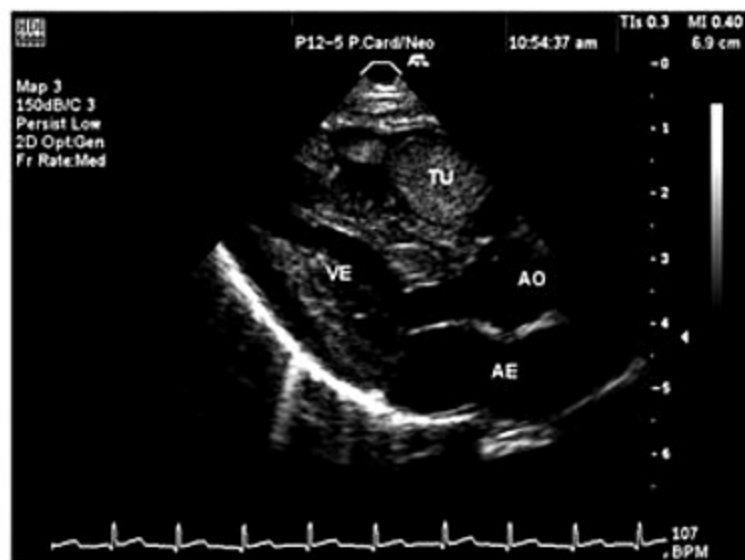



Figura 17. Imagem paraesternal longitudinal mostrando tumor no interior do ventrículo direito, diagnosticado como rabdomioma. AE: átrio esquerdo; AO: aorta; TU: tumor; VE: ventrículo esquerdo.

Considerações finais

A ecocardiografia tem papel fundamental na avaliação de pacientes com cardiopatias, e as determinações de tamanho das câmaras cardíacas, massa ventricular, função ventricular, avaliação hemodinâmica e quantificação de valvopatias são as indicações mais frequentes na prática clínica. Nos últimos anos, a ecocardiografia tornou-se uma técnica de imagem amplamente difundida devido a sua versatilidade e portabilidade. Além disso, inovação técnica significativa foi introduzida, incluindo imagem harmônica, Doppler tecidual e uso de agentes de contraste, o que resultou em melhor qualidade de imagem e permitiu a avaliação de novos parâmetros como sincronia cardíaca, perfusão miocárdica e função diastólica.

Os principais objetivos deste capítulo foram facilitar o acesso do cardiologista a uma fonte rápida de informações para a realização do exame ecocardiográfico e uniformizar os conceitos de mensuração e graduação das lesões cardiovasculares, desta que é a mais difundida e completa forma de análise do coração e seus vasos, a ecocardiografia.

Referências bibliográficas

1. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davidson TW, Davis JL, Douglas PS, Gillam LD. ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. Circulation. 1997;95(6):1686-744.
2. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. J Am Soc Echocardiogr. 1989; 2(5):358-67.
3. Parisi AF, Moynihan PF, Feldman CL, Folland ED. Approaches to determination of left ventricular volume and ejection fraction by real-time two-dimensional echocardiography. Clin Cardiol. 1979;2(4):257-63.
4. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. Circulation. 2002;105(4):539-42.
5. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2002;15(2):167-84.
6. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, Nihoyannopoulos P, Otto CM, Quinones MA, Rakowski H, Stewart WJ, Waggoner A, Weissman NJ. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2003;16(7):777-802.
7. Castello R, Pearson AC, Lenzen P, Labovitz AJ. Effect of mitral regurgitation on pulmonary venous velocities derived from transesophageal echocardiography color-guided pulsed Doppler imaging. J Am Coll Cardiol. 1991;17(7):1499-506.
8. Hall SA, Brickner ME, Willett DL, Irani WN, Afridi I, Grayburn PA. Assessment of mitral regurgitation severity by Doppler color flow mapping of the vena contracta. Circulation. 1997;95(3):636-42.
9. Enriquez-Sarano M, Seward JB, Bailey KR, Tajik AJ. Effective regurgitant orifice area: a noninvasive Doppler development of an old hemodynamic concept. J Am Coll Cardiol. 1994;23(2):443-51.
10. Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Bailey KR, Seward JB. Color flow imaging compared with quantitative Doppler assessment of severity of mitral regurgitation: influence of eccentricity of jet and mechanism of regurgitation. J Am Coll Cardiol. 1993;21(5):1211-9.
11. Wilkins GT, Weyman AE, Abascal VM, Block PC, Palacios IF. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. Br Heart J. 1988;60(4):299-308.
12. Abascal VM, Wilkins GT, Choong CY, Thomas JD, Palacios IF, Block PC, Weyman AE. Echocardiographic evaluation of mitral valve structure and function in patients followed for at least 6 months after percutaneous balloon mitral valvuloplasty. J Am Coll Cardiol. 1988;12(3):606-15.
13. Nakatani S, Masuyama T, Kodama K, Kitabatake A, Fuji K, Kamada T. Value and limitations of Doppler echocardiography in the quantification of stenotic mitral valve area: comparison of the pressure half-time and the continuity equation methods. Circulation. 1988;77(1):78-85.
14. Teague SM, Heinsimer JA, Anderson JL, Sublett K, Olson EG, Voyles WF, Thadani U. Quantification of aortic regurgitation utilizing continuous wave Doppler ultrasound. J Am Coll Cardiol. 1986;8(3):592-9.
15. Ekery DL, Davidoff R. Aortic regurgitation: quantitative methods by echocardiography. Echocardiography. 2000; 17(3):293-302.
16. Ciobanu M, Abbasi AS, Allen M, Hermer A, Spellberg R. Pulsed Doppler echocardiography in the diagnosis and estimation of severity of aortic insufficiency. Am J Cardiol. 1982;49(2):339-43.
17. Grayburn PA, Handshoe R, Smith MD, Harrison MR, DeMaria AN. Quantitative assessment of the hemodynamic consequences of aortic regurgitation by means of continuous wave Doppler recordings. J Am Coll Cardiol. 1987;10(1):135-41.
18. Labovitz AJ, Ferrara RP, Kern MJ, Bryg RJ, Mrosek DG, Williams GA. Quantitative evaluation of aortic insufficiency by continuous wave Doppler echocardiography. J Am Coll Cardiol. 1986;8(6):1341-7.
19. Samstad SO, Hegrenaes L, Skjaerpe T, Hatle L. Half time of the diastolic aortoventricular pressure difference by continuous wave Doppler ultrasound: a measure of the severity of aortic regurgitation? Br Heart J. 1989;61(4):336-43.
20. Kim CJ, Berglund H, Nishioka T, Luo H, Siegel RJ. Correspondence of aortic valve area determination from transesophageal echocardiography, transthoracic echocardiography, and cardiac catheterization. Am Heart J. 1996;132(6):1163-72.
21. Antonini-Canterin F, Pavan D, Burelli C, Cassin M, Cervesato E, Nicolosi GL. Validation of the ejection fraction-velocity ratio: a new simplified "function-corrected" index for assessing aortic stenosis severity. Am J Cardiol. 2000;86(4):427-33.
22. Naqvi TZ, Siegel RJ. Aortic Stenosis: The Role of Transesophageal Echocardiography. Echocardiography. 1999;16(7, Pt 1):677-88.
23. Fawzy ME, Mercer EN, Dunn B, Al-Amri M, Andaya W. Doppler echocardiography in the evaluation of tricuspid stenosis. Eur Heart J. 1989;10(11):985-90.
24. In: Otto CM (ed). Textbook of clinical echocardiography. 3rd ed. Elsevier; 2004.
25. Mathias W, Arruda A, Santos FC, Arruda AL, Mattos E, Osorio A, Campos O, Gil M, Andrade JL, Carvalho AC. Safety of dobutamine-atropine stress echocardiography: A prospective experience of 4,033 consecutive studies. J Am Soc Echocardiogr. 1999;12(10):785-91.
26. Picano E, Mathias W, Jr., Pingitore A, Bigi R, Previtali M. Safety and tolerability of dobutamine-atropine stress echocardiography: a prospective, multicentre study. Echo Dobutamine International Cooperative Study Group. Lancet. 1994; 344(8931):1190-2.
27. Tsutsui JM, Osorio A, Lario FC, Fernandes DRA, Sodre G, Andrade JL, Ramires J, Mathias W. Comparison of safety and efficacy of the early injection of atropine during dobutamine stress echocardiography versus that with the conventional protocol. Am J Cardiol. 2004;94(11):1367-72.
28. Picard MH, Wilkins GT, Ray PA, Weyman AE. Progressive changes in ventricular structure and function during the year after acute myocardial infarction. Am Heart J. 1992;124(1):24-31.
29. Catherwood E, Mintz GS, Kotler MN, Parry WR, Segal BL. Two-dimensional echocardiographic recognition of left ventricular pseudoaneurysm. Circulation. 1980;62(2):294-303.
30. Miyatake K, Okamoto M, Kinoshita N, Park YD, Nagata S, Izumi S, Fusejima K, Sakakibara H, Nimura Y. Doppler echocardiographic features of ventricular septal rupture in myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 1985;5(1):182-7.
31. Hauser AM, Gangadharan V, Ramos RG, Gordon S, Timmis GC. Sequence of mechanical, electrocardiographic and clinical effects of repeated coronary artery

occlusion in human beings: echocardiographic observations during coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol. 1985;5(2 Pt 1):193-7.
32. Volpi A, De VC, Franzosi MG, Geraci E, Maggioni AP, Mauri F, Negri E, Santoro E, Tavazzi L, Tognoni G. Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis. Results of the GISSI-2 data base. The Ad hoc Working Group of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-2 Data Base. Circulation. 1993;88(2):416-29.
33. Cwajg JM, Cwajg E, Nagueh SF, He ZX, Qureshi U, Olmos LI, Quinones MA, Verani MS, Winters WL, Zoghbi WA. End-diastolic wall thickness as a predictor of recovery of function in myocardial hibernation: relation to rest-redistribution T1-201 tomography and dobutamine stress echocardiography. J Am Coll Cardiol. 2000;35(5):1152-61.
34. Armstrong WF, O'Donnell J, Ryan T, Feigenbaum H. Effect of prior myocardial infarction and extent and location of coronary disease on accuracy of exercise echocardiography. J Am Coll Cardiol. 1987;10(3):531-8.
35. Sawada SG, Segar DS, Ryan T, Brown SE, Dohan AM, Williams R, Fineberg NS, Armstrong WF, Feigenbaum H. Echocardiographic detection of coronary artery disease during dobutamine infusion. Circulation. 1991;83(5):1605-14.
36. Mathias W J., Tsutsui JM, Andrade JL, Kowatsch I, Lemos PA, Leal SM, Khandheria BK, Ramires JF. Value of rapid beta-blocker injection at peak dobutamine-atropine stress echocardiography for detection of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2003;41(9):1583-9.
37. Severi S, Picano E, Michelassi C, Lattanzi F, Landi P, Distante A, L'Abbate A. Diagnostic and prognostic value of dipyridamole echocardiography in patients with suspected coronary artery disease. Comparison with exercise electrocardiography. Circulation. 1994;89(3):1160-73.
38. Beleslin BD, Ostojic M, Stepanovic J, Djordjevic-Dikic A, Stojkovic S, Nedeljkovic M, Stankovic G, Petrasinovic Z, Gojkovic L, Vasiljevic-Pokrajcic Z, . Stress echocardiography in the detection of myocardial ischemia. Head-to-head comparison of exercise, dobutamine, and dipyridamole tests. Circulation. 1994;90(3):1168-76.
39. Dagianti A, Penco M, Agati L, Sciomer S, Dagianti A, Rosanio S, Fedele F. Stress echocardiography: comparison of exercise, dipyridamole and dobutamine in detecting and predicting the extent of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 1995;26(1):18-25.
40. McNeill AJ, Fioretti PM, EL-Said SM, Salustri A, Forster T, Roelandt JR. Enhanced sensitivity for detection of coronary artery disease by addition of atropine to dobutamine stress echocardiography. Am J Cardiol. 1992;70(1):41-6.
41. Tsutsui JM, Osorio AF, Lario FA, Fernandes DR, Sodre G, Andrade JL, Ramires JA, Mathias W J. Comparison of safety and efficacy of the early injection of atropine during dobutamine stress echocardiography with the conventional protocol. Am J Cardiol. 2004;94(11):1367-72.
42. Marwick TH, Nemec JJ, Pashkow FJ, Stewart WJ, Salcedo EE. Accuracy and limitations of exercise echocardiography in a routine clinical setting. J Am Coll Cardiol. 1992;19(1):74-81.
43. Marwick T, Willemart B, D'hondt AM, Baudhuin T, Wijns W, Detry JM, Melin J. Selection of the optimal nonexercise stress for the evaluation of ischemic regional myocardial dysfunction and malperfusion. Comparison of dobutamine and adenosine using echocardiography and 99mTc-MIBI single photon emission computed tomography. Circulation. 1993;87(2):345-54.
44. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. N Engl J Med. 1979 June 14; 300(24):1350-8.
45. Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. J Am Coll Cardiol. 1983;1(2 Pt 1):574-5.
46. Sawada SG, Ryan T, Conley MJ, Corya BC, Feigenbaum H, Armstrong WF. Prognostic value of a normal exercise echocardiogram. Am Heart J. 1990;120(1):49-55.
47. Krivokapich J, Child JS, Gerber RS, Lem V, Moser D. Prognostic usefulness of positive or negative exercise stress echocardiography for predicting coronary events in ensuing twelve months. Am J Cardiol. 1993;71(8):646-51.
48. Marcovitz PA, Shayna V, Horn RA, Hepner A, Armstrong WF. Value of dobutamine stress echocardiography in determining the prognosis of patients with known or suspected coronary artery disease. Am J Cardiol. 1996;78(4):404-8.
49. Afridi I, Quinones MA, Zoghbi WA, Cheirif J. Dobutamine stress echocardiography: sensitivity, specificity, and predictive value for future cardiac events. Am Heart J. 1994;127(6):1510-5.
50. Bolognese L, Rossi L, Sarasso G, Prando MD, Bongo AS, Dellavesa P, Rossi P. Silent versus symptomatic dipyridamole-induced ischemia after myocardial infarction: clinical and prognostic significance. J Am Coll Cardiol. 1992;19(5):953-9.
51. Picano E, Pingitore A, Sicari R, Minardi G, Gandolfo N, Seveso G, Chiarella F, Bolognese L, Chiaranda G, Sclavo MG. Stress echocardiographic results predict risk of reinfarction early after uncomplicated acute myocardial infarction: large-scale multicenter study. Echo Persantine International Cooperative (EPIC) Study Group. J Am Coll Cardiol. 1995;26(4):908-13.
52. Afridi I, Kleiman NS, Raizner AE, Zoghbi WA. Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation. Optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty. Circulation. 1995;91(3):663-70.
53. Arnese M, Cornel JH, Salustri A, Maat A, Elhendy A, Reijs AE, Ten Cate FJ, Keane D, Balk AH, Roelandt JR, . Prediction of improvement of regional left ventricular function after surgical revascularization. A comparison of low-dose dobutamine echocardiography with 201Tl single-photon emission computed tomography. Circulation. 1995;91(11):2748-52.
54. Cigarroa CG, DeFilippi CR, Brickner ME, Alvarez LG, Wait MA, Grayburn PA. Dobutamine stress echocardiography identifies hibernating myocardium and predicts recovery of left ventricular function after coronary revascularization. Circulation. 1993;88(2):430-6.
55. DeFilippi CR, Willett DL, Irani WN, Eichhorn EJ, Velasco CE, Grayburn PA. Comparison of myocardial contrast echocardiography and low-dose dobutamine stress echocardiography in predicting recovery of left ventricular function after coronary revascularization in chronic ischemic heart disease. Circulation. 1995;92(10):2863-8.
56. Becker H, Burns P. Handbook of contrast echocardiography - left ventricular function and myocardial perfusion. New York: Springer-Verlag Publishers; 2000. p. 88-108.
57. Mulvagh SL, DeMaria AN, Feinstein SB, Burns PN, Kaul S, Miller JG, Monaghan M, Porter TR, Shaw LJ, Villanueva FS. Contrast echocardiography: current and future applications. J Am Soc Echocardiogr. 2000;13(4):331-42.
58. Porter TR, Xie F, Kilzer K, Deligonul U. Detection of myocardial perfusion abnormalities during dobutamine and adenosine stress echocardiography with transient myocardial contrast imaging after minute quantities of intravenous perfluorocarbon-exposed sonicated dextrose albumin. J Am Soc Echocardiogr. 1996;9(6):779-86.
59. Porter TR, Xie F. Transient myocardial contrast after initial exposure to diagnostic ultrasound pressures with minute doses of intravenously injected microbubbles. Demonstration and potential mechanisms. Circulation. 1995;92(9):2391-5.
60. Tsutsui JM, Xie F, O'leary EL, Elhendy A, Anderson JR, McGrain AC, Porter TR. Diagnostic accuracy and prognostic value of dobutamine stress myocardial contrast echocardiography in patients with suspected acute coronary syndromes. Echocardiography. 2005;22(6):487-95.
61. Elhendy A, Tsutsui JM, O'leary EL, Xie F, McGrain AC, Porter TR. Noninvasive diagnosis of coronary artery disease in patients with diabetes by dobutamine stress real-time myocardial contrast perfusion imaging. Diabetes Care. 2005;28(7):1662-7.
62. Porter TR, Li S, Kricsfeld D, Armbruster RW. Detection of myocardial perfusion in multiple echocardiographic windows with one intravenous injection of microbubbles using transient response second harmonic imaging. J Am Coll Cardiol. 1997;29(4):791-9.
63. Kaul S, Senior R, Dittrich H, Raval U, Khattar R, Lahiri A. Detection of coronary artery disease with myocardial contrast echocardiography: comparison with 99mTc-sestamibi single-photon emission computed tomography. Circulation. 1997;96(3):785-92.
64. Porter TR, Xie F, Silver M, Kricsfeld D, Oleary E. Real-time perfusion imaging with low mechanical index pulse inversion Doppler imaging. J Am Coll Cardiol. 2001;37(3):748-53.
65. Shimoni S, Zoghbi WA, Xie F, Kricsfeld D, Iskander S, Gobar L, Mikati IA, Abukhalil J, Verani MS, O'Leary EL, Porter TR. Real-time assessment of myocardial perfusion and wall motion during bicycle and treadmill exercise echocardiography: comparison with single photon emission computed tomography. J Am Coll Cardiol. 2001;37(3):741-7.
66. Leong-Poi H, Rim SJ, Le DE, Fisher NG, Wei K, Kaul S. Perfusion versus function: the ischemic cascade in demand ischemia: implications of single-vessel versus multivessel stenosis. Circulation. 2002;105(8):987-92.
67. Tsutsui JM, Elhendy A, Xie F, O'Leary E, McGrain AC, Porter TR. Safety of dobutamine stress real-time myocardial contrast echocardiography. J Am Coll Cardiol. 2005;45:1235-42.
68. Wei K, Jayaweera AR, Firoozan S, Linka A, Skyba DM, Kaul S. Quantification of myocardial blood flow with ultrasound-induced destruction of microbubbles administered as a constant venous infusion. Circulation. 1998;97(5):473-83.
69. Kowatsch I, Tsutsui JM, Osório AFF, Uchida AH, Marchiori GA, César LAM, Martinez-Filho EM, Ramires JAF, Mathias Jr W. Incremental value of quantitative analysis of myocardial perfusion in dobutamine and adenosine stress real-time perfusion echocardiography. J Am Coll Cardiol. 2006;47(4):150A.
70. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. J Am Coll Cardiol. 1997;30(1):8-18.
71. Nishimura RA, Housmans PR, Hatle LK, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler echocardiography. Part I. Physiologic and pathophysiologic features. Mayo Clin Proc. 1989;64(1):71-81.
72. Oh JK, Appleton CP, Hatle LK, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. The noninvasive assessment of left ventricular diastolic function with two-dimensional and Doppler echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 1997;10(3):246-70.
73. Jensen JL, Williams FE, Beilby BJ, Johnson BL, Miller LK, Ginter TL, Tomaselli-Martin G, Appleton CP. Feasibility of obtaining pulmonary venous flow velocity in cardiac patients using transthoracic pulsed wave Doppler technique. J Am Soc Echocardiogr. 1997;10(1):60-6.
74. Hwang JJ, Chen JJ, Lin SC, Tseng YZ, Kuan P, Lien WP, Lin FY, Chu SH, Hung CR, How SW. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiography for detecting left atrial thrombi in patients with rheumatic heart disease having undergone mitral valve operations. Am J Cardiol. 1993;72(9):677-81.
75. Manning WJ, Weintraub RM, Waksmonski CA, Haering JM, Rooney PS, Maslow AD, Johnson RG, Douglas PS. Accuracy of transesophageal echocardiography for identifying left atrial thrombi. A prospective, intraoperative study. Ann Intern Med. 1995;123(11):817-22.
76. Reynen K. Cardiac myxomas. N Engl J Med 1995;333(24):1610-7.
77. Smythe JF, Dyck JD, Smallhorn JF, Freedom RM. Natural history of cardiac rhabdomyoma in infancy and childhood. Am J Cardiol. 1990;66(17):1247-9.

Medicina Nuclear em Cardiologia

5

José Cláudio Meneghetti
Carlos Alberto Buchpiguel
José Soares Junior
Marisa Izaki
Maria Clementina Pinto Giorgi

SUMÁRIO

Os estudos de medicina nuclear são fundamentalmente fisiológicos e refletem o estado funcional e metabólico da função cardíaca. O estresse físico ou farmacológico detecta regiões com menor reserva miocárdica disponível, comparando as imagens com as de repouso.

Estima-se um perfil de gravidade e extensão da área acometida, permitindo o diagnóstico e o prognóstico dos pacientes. A avaliação funcional pela cintilografia pode demonstrar se determinada estenose coronária promove desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio em condições fisiológicas variadas. Em pacientes com doença coronária crônica e disfunção do ventrículo esquerdo, a revascularização pode melhorar a função ventricular e os sintomas e alterar a história natural da doença. A fisiopatologia que sustenta a reversibilidade da disfunção miocárdica (hibernação) é baseada no restabelecimento do fluxo sanguíneo para o músculo cardíaco. Entende-se por viabilidade miocárdica casos em que a disfunção do miocárdio é potencialmente reversível, com preservação da integridade da membrana celular e da atividade metabólica, que mantém a viabilidade mesmo na ausência de contratilidade dos miócitos secundária às isquemias de repetição. A cardiologia nuclear tem papel crítico na constatação da viabilidade miocárdica, atuando como auxílio fundamental para o clínico no manuseio de paciente com cardiomiopatia isquêmica.

Perfusão miocárdica: princípios e radiofármacos

Introdução

No Brasil, a cardiologia nuclear tem sido atualizada de forma paralela aos grandes centros internacionais. Atualmente, dispomos de tomógrafos com emissão de pósitrons que permitem exames metabólicos capazes de detectar a viabilidade miocárdica, considerados padrão de referência na área. A metodologia radioisotópica cresceu com novos traçadores, novas modalidades de estresse, novas aplicações e novos avanços tecnológicos nos aparelhos de aquisição e nos de processamento de imagens. Esses avanços trouxeram crescimento à experiência mundial, proporcionando excelente custo/efetividade nas diversas situações diagnósticas agudas e crônicas, nas seleções cirúrgicas e na identificação da reversibilidade da disfunção do ventrículo esquerdo. Nosso objetivo neste capítulo é trazer esclarecimentos acerca dessas novidades e proporcionar uma atualização a todos os envolvidos com a cardiologia nuclear e os que a utilizam na prática clínica[1].

Princípios

Os estudos com medicina nuclear são fisiológicos e retratam o aspecto funcional e metabólico da função cardíaca. Podemos entender os princípios, que são a base dessa metodologia de forma muito simples. A perfusão miocárdica ou o fluxo sanguíneo arterial chega pelas grandes artérias coronárias, o que observamos quando fazemos uma cinecoronarioangiografia cardíaca contrastada. Esses vasos epicárdicos funcionam como condutores e oferecem pouca resistência, mesmo durante o estímulo máximo do fluxo sanguíneo arterial.

O controle do fluxo arterial tem sido estudado de forma intensa, mas, apesar dos esforços, os fatores reguladores críticos ainda não são totalmente conhecidos. Sabemos que a perfusão miocárdica depende do controle da resistência dos vasos coronários em indivíduos normais e nos portadores de doença obstrutiva desses vasos. Os pacientes com lesão obstrutiva crítica e, portanto, predominante na produção de resistência, apresentam a regulação no local do segmento estenótico em razão do estresse transversal produzido pelo aumento da velocidade do fluxo sanguíneo laminar e da parede do vaso, que libera metabólitos como o ácido nítrico, um potente vasodilatador. Quando a resistência não é crítica, o fluxo é regulado pelas arteríolas, que são os vasos de reserva primária da circulação coronária[2].

O fluxo sanguíneo coronário é influenciado por forças mecânicas em razão da ação direta sobre o calibre da obstrução e indireta sobre o tono vasomotor. Como os vasos cursam dentro do músculo cardíaco, a dinâmica do fluxo é afetada pelas forças mecânicas da contração e relaxação do ciclo cardíaco. Essa ação produz um padrão característico dos fluxos arterial e venoso na perfusão do miocárdio[2,3].

Do ponto de vista da medicina nuclear e das ferramentas que possuímos, acabamos por resumir e simplificar essa ação. Entretanto, sabemos que a compreensão desses mecanismos em seres humanos passa necessariamente pelos estudos não invasivos, como a metodologia radioisotópica. Assim, de uma forma simplificada, vemos que a regulação da resistência se dá entre as arteríolas com < 150 micras de diâmetro. Quando submetidas a algum tipo de estresse, essas arteríolas se dilatam, sua resistência diminui e o fluxo sanguíneo aumenta, proporcionalmente, demonstrando a reserva regional. Um radiofármaco específico para refletir a perfusão miocárdica seria distribuído e captado pelos miócitos de forma homogênea e proporcional ao fluxo sanguíneo regional. Quando existe algum acometimento vascular anterior, com alteração e/ou fibrose celular, há uma diminuição proporcional dessa captação na região. Quando há lesão obstrutiva crítica em uma ou mais das artérias principais, essa reserva já está desencadeada conforme a necessidade e a possibilidade de exercê-la[3,4].

Apesar da existência de lesão crítica, um estudo cintilográfico realizado nas condições basais pode mostrar perfusão miocárdica normal. A cardiologia nuclear utiliza estresse físico ou medicamentoso para diagnosticar regiões nas quais há menor reserva miocárdica disponível, comparando essas imagens com as de repouso, traçando um perfil da gravidade e da extensão da área acometida, permitindo o diagnóstico e avaliação do prognóstico desses pacientes. Com esses dados, o clínico ajusta o melhor tratamento possível ao paciente[5-7].

Radiofármacos

As anormalidades da perfusão miocárdica são detectadas quando provocamos um estresse físico ou medicamentoso que determina diferentes fluxos regionais entre artérias com e sem obstrução. Essas diferenças são dependentes da capacidade dos traçadores de refletir as mudanças de fluxo arterial causadas pelos agentes estressores[8]. Um agente ideal deve ter máxima extração celular e necessita que essa extração aumente proporcionalmente ao fluxo sanguíneo, que a energia seja adequada ao cristal da câmara e que a meia-vida não seja longa. Além dessas qualidades, é necessário compreender a biocinética de cada produto[8]. A captação ou acúmulo do radiofármaco tem um influxo celular, ativo ou passivo, que depende da integridade da membrana e pode ter ou não um clareamento do interior da célula que é dependente do fluxo sanguíneo regional. Quando vamos realizar um exame temos de, além dos dados clínicos e antropométricos, levar em conta a biodistribuição do radiofármaco, as condições de se obter o exame, em quanto tempo será realizado, que dados serão avaliados e quais são nossos objetivos[9,10]. Em nosso mercado atual dispomos de tálio-201, ^{99m}Tc-sestamibi e ^{99m}Tc-tetrofosmin, embora existam outros disponíveis ou em estudo. Nenhum desses produtos atende a todos os quesitos aqui comentados. Na sequência temos a Tabela 1, com os principais radiotraçadores e suas principais características.

Observando a Tabela 1 com os radiofármacos mais utilizados, vemos que o ^{99m}Tc-teboroxime tem a maior extração pelo miocárdio, seguido do cloreto de tálio-201. Os outros traçadores têm extração bem menor e entram em platô conforme o fluxo sanguíneo aumenta, independentemente do estresse ser físico ou medicamentoso.8

O tálio-201 demonstra taxa de extração semelhante ao aumento do fluxo sanguíneo até três vezes em relação ao fluxo basal, a partir do qual exibe discreto aumento e comportamento com padrão tipo platô; portanto, uma taxa de aumento inferior ao fluxo estabelecido por um exercício máximo ou aos testes medicamentosos. A biodistribuição inicial é semelhante ao potássio, porém ao entrar na célula demonstra comportamento distinto. Entra nas células de forma ativa e dependente da bomba de Na^+/K^+ ATPase, redistribui-se ao longo do tempo na dependência do fluxo sanguíneo regional[8]. O T1/2 sanguíneo de 5 minutos demonstra que inicialmente o influxo é maior que a saída do radiofármaco dos miócitos. Aos 10 minutos, ele inicia sua redistribuição conforme o fluxo regional. Dessa forma, considerando que o exame demora cerca de 5 minutos para iniciar e que a aquisição é

Tabela 1. Radiotraçadores utilizados em cardiologia

	Tálio-201	^{99m}Tc-sestamibi	^{99m}Tc-teboroxime
Classificação	Elemento	Isonitrila	Ácido borônico
Carga	Cátion	Cátion	Neutro
Captação	Ativa	Passiva	Passiva
Extração	85%	40%	90%
Redistribuição	Sim	Negligível	Sim
Tempo para imagem	1 min	15-60 min	1 min
Coração/fígado-60 min	2,6	0,3 a 0,6	-
T1/2 sanguíneo	5 min	2,2 min	$<$ 2 min
T1/2 físico	73 h	6 h	6 h
Energia	69-83 Kev	140 Kev	140 Kev
Clareamento	Renal	Hepático	Hepático
Dose equivalente	16 mSv/	11 mSv/	18 mSv/
	74 MBq	1.100 MBq	1.100 MBq

de 15 a 30 minutos, as imagens obtidas refletem a distribuição e o início da redistribuição do material. Sua meia-vida física de 73 horas e sua distribuição biológica não permitem doses acima de 111 MBq para um paciente adulto. Sua baixa energia varia de 69 a 83 Kev, considerada abaixo da ideal para os cristais utilizados, permite artefatos provocados por atenuação de mamas densas ou pelo diafragma[8].

Do ponto de vista clínico e com especialistas na área, esses problemas não interferem de forma importante. Novos programas de computador diminuíram os problemas de atenuação e os resultados clínicos são muito bons, do ponto de vista diagnóstico e prognóstico. São 25 anos de experiência com esse radiofármaco, e inúmeros acompanhamentos com todos os tipos de população foram realizados, demonstrando alta sensibilidade e especificidade no estudo da perfusão miocárdica relativa ao valor preditivo negativo, diagnóstico, avaliação de risco, seleção para cirurgia, prognóstico e viabilidade miocárdica[1,2,8].

O ^{99m}Tc-sestamibi é uma isonitrila, traçador marcado com tecnécio 99m mais utilizado na atualidade. As características físicas do radioisótopo, meia-vida de 6 horas e energia de 140 Kev, são extremamente apropriadas para a administração de doses que permitem uma boa estatística de contagens, baixa exposição à radiação, sensibilidade dos cristais ideal e suficiente para a fabricação de bons colimadores. Independente dos canais de Na+ e K+, esse agente lipofílico entra na célula por mecanismo passivo por meio do sarcolema, liga-se às mitocôndrias e praticamente anula a redistribuição dentro da meia-vida física do radioisótopo[12-14]. O frasco de ^{99m}Tc-sestamibi fica à disposição 24 horas por dia e os estudos podem ser realizados a qualquer momento, mesmo com doses administradas a distância, pois não há redistribuição significativa. Do ponto de vista químico e de biodistribuição, ele tem vantagens e desvantagens. Sua extração miocárdica não é alta e também não acompanha proporcionalmente o aumento do fluxo sanguíneo coronário provocado por estresse físico ou medicamentoso. Ela acompanha o aumento de fluxo até duas vezes a situação basal entrando em platô, apesar de o exercício e de os vasodilatadores provocarem aumento de três a cinco vezes quando realizados nas condições ideais[8,12].

Considerando que a análise das imagens é baseada na comparação da concentração regional e relativa do material, teoricamente a limitação do platô em duas vezes o fluxo basal dificultaria a detecção de lesões arteriais de médio grau. Dessa forma, poderíamos não diagnosticar alterações de fluxo insuficientes para causar fisiologicamente o fenômeno da isquemia.

Temos ainda a possibilidade de utilizar dois traçadores ao mesmo tempo, como tálio-201 e ^{99m}Tc-sestamibi. O tálio-201 é injetado em repouso e, após a aquisição da cintilografia basal, faz-se a injeção do ^{99m}Tc-sestamibi no pico de ação do estresse. Essa técnica apresenta duas vantagens: abrevia o tempo de exame e permite o estudo da viabilidade nos pacientes com infarto prévio e/ou disfunção ventricular[13].

O tetrofosmin apresenta as mesmas vantagens físicas proporcionadas pela marcação com o tecnécio99m. É uma fosfina, complexo lipofílico, que entra de forma passiva no músculo cardíaco e apresenta menos de 5% de concentração plasmática após 10 minutos da injeção. Imagens podem ser adquiridas 5 a 10 minutos após a dose, porque o clareamento hepático e pulmonar é rápido. Embora tenha uma extração nas condições basais pouco maior que o ^{99m}Tc-sestamibi, o platô de entrada celular é ainda menor, atingindo apenas um aumento de fluxo de 1,7 vez o valor inicial. Se o platô ocorre antes que o ^{99m}Tc-sestamibi, é provável que seja ainda menos sensível na detecção de lesões subcríticas[10,15-17].

Apesar das diferenças entre os marcadores de perfusão miocárdica, inúmeros estudos clínicos em diversas populações não conseguiram demonstrar diferenças sig-

nificativas entre os diversos agentes[18]. Do ponto de vista clínico, imagens obtidas após o exercício ou teste medicamentoso mostram resultados semelhantes e todos os agentes são apropriados para a análise da perfusão miocárdica e da insuficiência coronária. É de particular importância que os estudos normais apresentam taxas muito baixas de eventos cardíacos. Estudos mais acurados para lesões intermediárias poderiam eventualmente ressaltar alguma vantagem para os agentes que apresentam melhor paralelismo com o aumento de fluxo ao longo do estresse[18].

Outros radiofármacos são utilizados para o estudo da perfusão miocárdica, com destaque para a amônia – $^{13}NH_3$ e ^{82}Rb – utilizada na tomografia por emissão de pósitrons, que será discutida em outro capítulo juntamente a outros agentes que representam o metabolismo cardíaco.

Modalidades de estresse

A medicina nuclear cardiovascular utiliza diversas modalidades de testes com o objetivo de provocar aumento do débito coronário e, quando existir, heterogeneidade de fluxo sanguíneo miocárdico. Alguns desses testes também podem ser utilizados para obtermos dados da função ventricular simultaneamente aos da perfusão do músculo cardíaco[13]. O teste mais popular e indicado é o de estresse físico em esteira rolante/bicicleta ergométrica por suas respostas fisiológicas. Entretanto, os testes medicamentosos estão sendo indicados com frequência ainda crescente pelas limitações que comprometem ou impedem esforço efetivo. Também pelo fato de provas com vasodilatadores provocarem aumento do fluxo coronário superior ao de uma prova física máxima, muitos médicos que já conhecem a capacidade física de seus pacientes indicam o teste medicamentoso.

Estresse físico

O teste de esforço em associação com a cintilografia de perfusão miocárdica tem como objetivos o diagnóstico, a avaliação da gravidade da doença, do risco e o prognóstico de pacientes com suspeita de doença arterial coronária. O teste permite ainda avaliar o risco e o prognóstico de pacientes que sofreram infarto agudo do miocárdio ou remoto. Avalia também se a cirurgia de revascularização deve ser realizada naqueles com disfunção ventricular e verifica se os pacientes com risco moderado/alto podem ser submetidos a cirurgia não cardíaca.

O paciente deve ser preparado com acesso venoso para a administração do radiofármaco no momento de frequência máxima atingida pelo exercício. A interrupção do exercício obedece aos critérios clínicos convencionais, porém, por ser um teste associado com imagem cintilográfica, recomenda-se a continuação do exercício por pelo menos 60 segundos, salvo completa impossibilidade, passando-se à fase de recuperação que, no caso de o radiofármaco ser o tálio-201, deve ser feita na mesa de aquisição de imagens.

Esse tipo de estresse é o mais solicitado em associação com a cintilografia de perfusão miocárdica. O teste de esforço é um procedimento seguro, mas a literatura especializada mostra dados de infarto agudo ou morte com taxas que variam de 1/2.500 a 1/10.000 exames[9,13,19]. Como em outros países, no Brasil é mais comum a realização desse tipo de estresse em esteiras ergométricas que em bicicleta. Essa última, apesar de ser mais barata, menor e silenciosa, exercita principalmente os quadríceps e muitos pacientes não atingem o consumo máximo de oxigênio. A esteira rolante também é mais aceita porque envolve movimentos conhecidos, que não necessitam de treinamento, e costuma gerar exercícios mais efetivos.

O estresse físico deve, no mínimo, ser supervisionado pelo médico. Embora seja considerado um teste seguro, o médico deve selecionar o paciente tendo também em vista que estará associado a um exame de imagem que verifica a distribuição do fluxo coronário regional, devendo estar atento às contraindicações absolutas e relativas do teste de esforço.

Contraindicações do teste de esforço

Absolutas

- Infarto agudo do miocárdio recente (inferior a 2 dias).
- Angina instável.
- Arritmias de difícil controle.
- Estenose aórtica grave e sintomática.
- Insuficiência cardíaca sintomática e de difícil controle.
- Embolia pulmonar aguda.
- Miocardite/pericardite.
- Dissecção aórtica aguda.

Relativas

- Lesão crítica de tronco esquerdo.
- Doenças valvares estenóticas.
- Anomalias eletrolíticas.
- Hipertensão arterial grave.
- Taquicardias ou bradicardias.
- Cardiomiopatias hipertróficas.
- Bloqueio atrioventricular de alto grau.

Os protocolos mais utilizados no país são o de Bruce, Ellestad e, em determinados casos, o de Naughton. Alguns serviços admitem outros protocolos ou fazem variações, porém eles devem deixar claro o tipo de exercício para o médico solicitante. Embora não obrigatório, é preferível o estudo em doze derivações pelo aumento da sensibilidade e melhor correlação com a imagem. Considerando o teste de esforço em si, as orientações para a realização do exame são as já conhecidas; porém, como esses estudos estão vinculados a uma prova funcional e cintilográfica, a limitação de agentes como os alfa-bloqueadores fica a critério médico[20]. Pacientes com doença obstrutiva conhecida podem estar na vigência de tratamento clínico. Entretanto, sabemos que será comum esses pacientes não atingirem 85% da frequência cardíaca

máxima preconizada (220 – idade) e a imagem gerada irá representar o estado do paciente em tratamento.

A interpretação do teste deve incluir a capacidade de exercício e as respostas clínica, eletrocardiográfica e hemodinâmica durante a realização. A ocorrência de angina é importante, principalmente quando determina a interrupção do teste. As alterações do segmento ST, depressão ou elevação são dados necessários para a correlação clínica do estresse e da imagem cintilográfica.

Teste medicamentoso

As provas de estresse físico apresentam limitações para diversos tipos de pacientes e foram substituídas por outros testes que permitissem, associados à imagenologia, determinar a homogeneidade ou não da perfusão miocárdica. Foi necessário demonstrar que determinados agentes podem ter sensibilidade e especificidade semelhantes à ação que o esforço físico provoca na distribuição dos radiofármacos específicos. Depois de muitos trabalhos e comprovações, podemos resumir os agentes utilizados em duas categorias: medicamentos que promovem a dilatação dos vasos coronários e medicamentos que promovem a elevação do consumo de oxigênio[21-23].

Os testes medicamentosos serão normalmente indicados quando houver impedimento na realização de um estresse físico efetivo, como insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica, doenças do sistema musculoesquelético, sequelas de acidentes vasculares encefálicos, hipertensão arterial grave, arritmias complexas ou causadas pelo esforço, baixa capacidade funcional, estratificação de infarto agudo recente, condições físicas que não permitam a realização de exercício e bloqueio do ramo esquerdo.

Vasodilatadores

A cintilografia de perfusão miocárdica pode ser realizada na vigência do efeito de alguns vasodilatadores da microcirculação coronária, como o dipiridamol e a adenosina. No Brasil, o custo é muito superior para a adenosina, embora, por outros motivos, alguns laboratórios prefiram o uso do dipiridamol. Ambos os agentes apresentam índices diagnósticos e prognósticos semelhantes e não provocam estresse cardíaco[21-24].

O dipiridamol, com base pirimídica, tem efeito indireto bloqueando o transporte da adenosina para o meio intracelular, assim como seu metabolismo e, em consequência, aumentando sua concentração plasmática, o que causa maior oferta aos receptores A2 da musculatura lisa dos pequenos vasos. Seus efeitos cessam com administração de aminofilina. A dose convencionada é de 0,56 mg/kg em 4 minutos, com ação máxima aos 8 minutos, quando deve ser administrado o radiofármaco. A dose é diluída em 20 a 50 mL de soro fisiológico para facilitar a infusão manual ou por meio de bomba.

A adenosina, administrada por via venosa, tem o seu efeito direto pela própria infusão, que mantém o aumento de sua concentração no plasma. Sua ação é mínima nos vasos epicárdicos e excelente na vasculatura que regula a resistência coronária e a reserva miocárdica. Contrastando com o exercício, causa apenas 5 a 15% de aumento na frequência cardíaca, discreta queda da pressão arterial e aumento de três a cinco vezes do fluxo arterial de uma coronária normal.24-27 Seu efeito cessa com a parada da infusão, já que sua meia-vida é da ordem de 2 segundos. A dose convencionada é de 140 mcg/kg/min, diluídos em soro fisiológico, sendo necessária bomba de infusão, durante 3 a 6 minutos e injeção do radiofámaco entre 2 a 5 minutos, dependendo do protocolo escolhido[25-27].

Ambos os agentes exigem regime especial, quando se pede a abstenção por 24 horas de cafeína – café, chá, chocolate, refrigerantes – e 48 horas quando utilizado algum agente que contenha metilxantinas[28,29]. São contraindicados para pacientes com história de broncoespasmo.

A ação vasodilatadora ocorre na microcirculação que guarda a reserva regional da artéria epicárdica que conduz o fluxo sanguíneo. Quando a artéria é normal, o fluxo arterial aumenta de três a cinco vezes. Quando há obstrução maior que 50%, essa reserva atua diminuindo a resistência, mantendo o fluxo normal em condições basais. Quando administramos dipiridamol ou adenosina, o fluxo aumenta conforme a reserva disponível em decorrência da existência da lesão obstrutiva. A imagem qualitativa é interpretada comparando-se a concentração do radiofármaco nas diversas regiões do músculo cardíaco. O fluxo será maior nas regiões em que as artérias forem normais ou com lesões subcríticas e menor nas regiões em que houver lesão crítica. Em geral, esse teste não causa isquemia, porém, se a lesão for muito grave, pode ocorrer um desvio para as artérias normais de forma a produzir um hipofluxo e uma consequente isquemia. Os efeitos colaterais mais frequentes com uso do dipiridamol são: dor torácica, cefaleia, extrassístoles ventriculares, hipotensão, náuseas, rubor facial, parestesia, alterações de ST, taquicardia, dispneia e tonturas. Um estudo realizado em 73.806 pacientes, 59 centros e 19 países mostrou 7 mortes cardíacas, 13 infartos, 6 episódios de taquicardia sustentada e nove de broncoespasmo[28].

Os efeitos colaterais mais frequentes com o uso da adenosina são: rubor facial, manifestações respiratórias, dor torácica, cefaleia, bloqueio atrioventricular, alterações de ST e arritmias. O efeito colateral importante é suprimido com a parada da infusão, já que a meia-vida é extremamente curta. Atualmente foi produzido o ragadenoson-agonista A2A da adenosina, ainda não comercializado, com ação mais específica para a dilatação dos vasos de resistência, diminuindo grande parte dos efeitos colaterais que sofriam ação dos outros receptores.

Inotrópicos/cronotrópicos

Estes fármacos, representados pela dobutamina e ergotamina, produzem aumento do consumo de oxigênio como consequência de suas ações inotrópicas e cronotrópicas, que elevam o trabalho cardíaco e, portanto, causam estresse real. São indicados para pacientes que não

podem realizar provas com vasodilatadores ou exercício físico efetivo, portadores de asma brônquica, hipotensão arterial, bloqueio atrioventricular de alto grau, pacientes que ingeriram cafeína ou metilxantina nas últimas 24 horas e estratificação de risco no qual também se inclui a análise da função ventricular. É contraindicado para pacientes em uso de alfa-bloqueadores, portadores de arritmias complexas, angina instável, infarto do miocárdio recente, hipertensão arterial grave, insuficiência vascular cerebral e cardiomiopatias hipertróficas graves.

A dobutamina é o medicamento mais utilizado nesse tipo de estresse, e seu mecanismo de ação é dose-dependente. Sua ação progressiva ocorre nos receptores alfa-1 adrenégicos com estimulação inotrópica, nos receptores alfa-2 estimulando a vasodilatação periférica e alfa-1 quando em doses maiores, provocando vasoconstrição periférica e aumento da força contrátil[30]. Em doses de até 20 mcg/kg/min, incrementa o débito cardíaco e aumenta o volume sistólico. Em doses superiores, aumenta a frequência cardíaca e, portanto, o consumo de oxigênio. A meia-vida é de 2 minutos, levando ao desaparecimento dos efeitos em 5 a 10 minutos. Quando a frequência cardíaca não atinge 85% da preconizada, admite-se o uso concomitante de atropina em doses de 0,25 até 1 mg em 4 minutos. A atropina é contraindicada em portadores de glaucoma, miastenia grave, uropatias e processos obstrutivos intestinais. Seu antagonista é o metoprolol venoso em doses de 2,5 a 5 mg, utilizado principalmente em casos de taquicardias e arritmias com distúrbios hemodinâmicos[30].

A dobutamina é diluída (250 mg em 250 mL de soro fisiológico) e administrada com bomba de infusão na ordem de 10 mcg/kg/min com incrementos progressivos até o máximo de 40 mcg/kg/min. Se necessário e se não houver contraindicação, pode-se associar com atropina nesta última fase. Os efeitos colaterais mais comuns são: rubor facial, cefaleia, palpitações, dor precordial, alteração de ST, náusea, parestesia e dispneia. É relativamente bem tolerada e a interrupção da infusão cessa os efeitos em poucos minutos.

Avanços tecnológicos

Os avanços tecnológicos têm ocorrido de forma fenomenal em todas as áreas da medicina. Áreas que aplicam tecnologia de ponta foram ainda mais beneficiadas porque os computadores evoluíram muito, permitindo melhoras indiretas nos aparelhos que originam os estudos. A medicina nuclear foi uma delas. Nos últimos anos, as mudanças foram intensas, tanto na parte computacional como nas câmaras de cintilação.

Os computadores, de uma forma geral, tornaram-se mais rápidos, com aumento de memória e espaço para aquisição de dados mais sofisticados. A interligação interna e externa dos aparelhos facilitou a comunicação e a troca de dados. Os programas puderam avançar, beneficiando a aquisição de dados dinâmicos e de forma tomográfica[31]. A fusão de imagens deixou a fase teórica e tornou-se realidade com aplicações que mudaram de forma significativa as conclusões práticas de uso corrente em medicina. A quantificação das diferentes distribuições de concentração tornou-se mais prática e crível em vários tipos de exames, com destaque para os de cardiologia[31].

As câmaras de cintilação sofreram intensas mudanças. A maioria dos serviços dispõe hoje de aparelhos tomográficos nos quais os órgãos são analisados em fatias, nas três dimensões, proporcionando cortes de 4 a 6 mm que permitem melhor resolução de contraste e diferenças de concentração de radioatividade entre regiões vizinhas. Esse fato contribuiu de forma significativa para a melhora da sensibilidade e a especificidade da análise dos estudos miocárdicos. Com frequência, imagens cardíacas apresentam contaminações de estruturas vizinhas, como o fígado, intestinos e pulmões. As imagens tomográficas, aliadas a cortes e filtros especiais ajudaram a melhorar a qualidade da interpretação, facilitando-a para os especialistas em início de carreira[31-33].

Inicialmente com uma cabeça, as câmaras evoluíram para duas e três cabeças de aquisição, não só para ficarem mais rápidas visando a praticidade do laboratório, mas também porque se trata de um exame durante o qual os pacientes devem ficar imóveis por menor tempo, o que se torna de suma importância na medicina nuclear. Apesar das correções computacionais de movimentos muito pequenos, diminuir o tempo de aquisição evita um significativo número de exames que deveriam ser repetidos por causa de possíveis artefatos[34].

Os exames tomográficos do coração passaram a ser adquiridos de forma sincronizada ao ritmo cardíaco por meio do sinal eletrocardiográfico que monitora o paciente. Conhecido na prática como *gated spect*, esse estudo dinâmico causou um avanço de impacto na cardiologia nuclear[32,33]. O estudo tomográfico da perfusão miocárdica passou a incorporar de forma simultânea, em um único exame e na mesma aquisição, os dados da função ventricular esquerda. Voltando aos avanços computacionais, o processamento dessas cintilografias resulta em imagens que, além dos dados de perfusão, incluem a reconstrução tridimensional do ventrículo esquerdo, cortes nos quais reconhecemos as bordas do epicárdio e do endocárdio, analisamos o espessamento sistólico do miocárdio e a motilidade regional das paredes cardíacas. Isso tudo nas dimensões coronal, sagital e axial do coração. Os volumes internos da cavidade ventricular nos são dados em cada fase na qual é dividido o ciclo cardíaco, de maneira a estabelecer uma curva de variação destes. Determinamos os volumes diastólico e sistólico e a fração de ejeção. Esses dados são analisados tanto na situação basal como sob estresse cardíaco. A motilidade e o espessamento miocárdico contam, além da análise qualitativa, com a quantificação dessas funções[32,35]. Também existem programas que correlacionam as áreas de perfusão com as artérias coronárias. Esses avanços incrementaram a interpretação diagnóstica e prognóstica dos exames. Os dados funcionais casados com os de perfusão e em conjunto com os dados

clínicos melhoraram muito o entendimento da situação do paciente.

A correção de atenuação e de pequenos artefatos também foi um grande avanço, impedindo a repetição de exames, principalmente em idosos ou portadores de doenças que limitam o posicionamento prolongado dos pacientes[34]. Os artefatos de movimento do paciente, quando pequenos, podem ser corrigidos nas posições vertical e horizontal. A correção de atenuação, pela mama ou pelo diafragma, é realizada por programas especiais ou com fontes de emissão que variam a depender das fábricas[36-38].

Entre os aparelhos de medicina nuclear, a tomografia por emissão de pósitrons (PET) foi especialmente desenvolvido para obtenção de tomografias de emissão de pósitrons. Esses radioisótopos apresentam meia-vida muito curta, de 76 segundos a 110 minutos, têm decaimento especial, com emissão de uma partícula positiva que se aniquila ao encontrar um elétron, emitindo dois fótons de 511 Kev em direções diametralmente opostas de 180º. Atualmente, com uso clínico muito amplo e em plena evolução em várias especialidades da medicina, tornou-se imagem-padrão para o diagnóstico da viabilidade miocárdica. Imagens de perfusão são comparadas com as de metabolismo de glicose por meio do 18FDG, mostrando áreas inativas e hipoperfundidas após infarto do miocárdio. Caso essa área apresente metabolismo de glicose, é incontestável que o músculo está apenas hibernando e se preservando à espera de uma revascularização[39,40]. O PET, contudo, é muito caro e cidades com menos de 500 mil habitantes não suportam o investimento. Os avanços puderam contornar esse problema em razão dos potentes computadores e das alterações nos tomógrafos de duas cabeças que fazem a aquisição convencional, como os estudos de perfusão miocárdica. Tornaram os SPECT híbridos com capacidade de adquirir imagens tomográficas de emissores de pósitrons[39,40]. A cardiologia nuclear foi beneficiada diretamente por dispor de imagens de perfusão com tálio-201 ou ^{99m}Tc-sestamibi e amônia-nitrogênio-13 ou rubídio-82, que podem ser associados com cintilografia de metabolismo miocárdico de glicose 18FDG. As grandes cidades dispõem de aparelhos PET dedicados e híbridos.

A fusão de aparelhos PET e SPECT com os CT de vários cortes (16 e 64) permite estudos simultâneos dos aspectos funcionais, metabólicos e anatômicos. A perfusão, o metabolismo de glicose e os ácidos graxos aliados às informações de escore de cálcio, a presença de placas moles e as características anatômicas dos vasos coronários fundiram as informações necessárias à melhor conduta clínica diante dos pacientes com insuficiência coronária[41].

Perfusão miocárdica: indicações e resultados clínicos

Introdução

Esta parte do capítulo tem por objetivo demonstrar as indicações clínicas do estudo de perfusão miocárdica, destacando os aspectos práticos de sua aplicação e os principais fatores que o diferenciam dos demais métodos de investigação disponíveis.

O fundamento básico da cintilografia de perfusão miocárdica é baseado nos princípios funcionais e fisiológicos que regulam a perfusão e o metabolismo miocárdico. O registro não invasivo de déficits perfusionais do miocárdio, seja em condições de estresse seja em repouso, permite caracterizar o grau de repercussão funcional de uma determinada obstrução coronária. A avaliação funcional pela cintilografia pode comprovar se uma estenose coronária promove um desequilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio nas mais variadas condições fisiológicas, situação que define o conceito de isquemia miocárdica. Talvez seja tão importante definir a presença de isquemia miocárdica quanto afastar essa condição, quando se pretende elaborar o melhor planejamento terapêutico para o paciente em investigação. Isso poderia levantar uma série de hipóteses, entre as quais a mais controversa seria a proposição de algoritmos que permitissem selecionar melhor qual o tratamento mais apropriado para a doença anatômica do vaso coronário. A lesão anatômica da artéria coronária caracteriza a presença de doença arterial coronária, e não necessariamente doença isquêmica do miocárdio. Essa constatação permitiria sugerir que, em determinadas situações, o tratamento do paciente, de uma perspectiva conjunta anatômica e funcional, seria a conduta mais racional e adequada. Contudo, a evidência atual disponível na literatura médica confirma que a presença de lesão obstrutiva grave, na maioria das vezes, obriga a indicação de procedimentos de revascularização, sejam eles de natureza percutânea ou cirúrgica. Igualmente, reconhece-se que a presença de placas não obstrutivas, porém com características que predispõem ao rompimento induzido por múltiplos fatores associados (predomínio de gordura, presença de componente inflamatório/infeccioso etc.), não necessariamente apresenta anormalidades em exames funcionais de perfusão miocárdica. Mas o percentual de pacientes portadores de placas gordurosas ("moles") que se apresentam nos serviços de emergência com quadros isquêmicos agudos ainda não foi estabelecido, e apenas se reconhece que a maioria dos eventos isquêmicos agudos está associada à ruptura de placas ditas instáveis ou vulneráveis.

A identificação de defeitos de perfusão, visíveis apenas em situações de estresse induzido, é uma clara demonstração de um evento isquêmico por meio da cintilografia (Figura 1).

Considera-se como evento isquêmico o defeito perfusional causado por uma determinada obstrução coronária. Contudo, alterações miocárdicas sem obstrução das artérias coronárias podem se traduzir em modificações transitórias da perfusão, refletindo uma situação de desequilíbrio de fluxo que não necessariamente indica isquemia miocárdica. Assim, veremos nessa pequena revisão que a palavra isquemia, sem determinação direta do metabolismo miocárdico, será salientada e diferenciada em múltiplas situações.

Enquanto na área diagnóstica a presença de um déficit significativo de perfusão implica presença de uma placa obstrutiva do vaso coronário, na área prognóstica a ausência de déficits significativos de perfusão indica má repercussão funcional de uma eventual lesão coronária, apesar da presença de um grau significativo ou não de estenose, da perspectiva anatômica. Isso traz à superfície o conceito de reserva de fluxo vascular, que será abordado mais à frente nesta revisão.

Aplicações clínicas

Diagnóstico

Um dos principais aspectos que permitem destacar a cintilografia miocárdica como um método de valor na avaliação diagnóstica da doença isquêmica do miocárdio é a evidência consistente disponível na literatura especializada nos mais de vinte anos de emprego contínuo dessa metodologia.

De acordo com estatísticas publicadas, nos Estados Unidos, cerca de sessenta milhões de pessoas são portadoras de um ou mais tipos de doença cardiovascular[42]. Isso significa que um em cada quatro indivíduos é portador de doença cardiovascular. Tratando-se especificamente de doença arterial coronária, estima-se que cerca de onze milhões de indivíduos são portadores de doença arterial obstrutiva das artérias coronárias[42]. Isso demonstra a importância e a aplicabilidade de testes não invasivos que permitam detectar com elevada precisão a presença de doença arterial coronária, e assim orientar estudos cinecoronariográficos em pacientes previamente selecionados.

As mais variadas técnicas de investigação utilizam modalidades de estresse, físico ou medicamentoso, visando promover alterações de fluxo, elétricas ou funcionais, ausentes em condição de repouso, e que possibilitam identificar a etiologia obstrutiva vascular da anormalidade funcional detectada[43]. Normalmente, em condição de esforço isotônico, ou mesmo sob estímulo vasodilatador (dipiridamol ou adenosina), pode-se obter respostas de aumento de fluxo da ordem de 2,7 a 3,2 vezes[44,45]. Um dos primeiros sinais detectados na cascata de alterações decorrentes da isquemia é a heterogeneidade de fluxo, aspecto obtido primariamente pela cintilografia de perfusão miocárdica[43]. Isso não necessariamente significa que todos os pacientes irão apresentar primeiro uma heterogeneidade de fluxo para apenas posteriormente mostrar alterações segmentares de contratilidade ou mesmo alterações elétricas ao eletrocardiograma. Porém, isso demonstra, por meio de modelos experimentais bem desenhados, que alterações precoces de fluxo miocárdico podem constituir um dos sinais mais sensíveis de uma obstrução coronária significativa do ponto de vista funcional[44,45].

A maioria dos trabalhos disponíveis na literatura médica compara os resultados obtidos com o método cintilográfico com aqueles obtidos pelo método cinecoronariográfico, considerado o padrão de referência para detecção da doença arterial coronária. Contudo, a avaliação anatômica não necessariamente reflete a situação funcional, apesar da presença, por vezes, de lesão anatômica obstrutiva "grave". Portanto, os números atuais que refletem a sensibilidade e a especificidade do método funcional retratam mais a capacidade em demonstrar a presença de doença obstrutiva que a capacidade intrínseca de detectar insuficiência coronária de natureza isquêmica. Um outro aspecto que dificulta e torna complexa a análise de resultados, principalmente quando o método é comparado entre diferentes amostras populacionais, é que a eficácia do estudo pode variar profundamente, conforme o grau de prevalência de doença arterial coronária na população avaliada. Caso a amostra populacional seja constituída predominantemente por indivíduos com baixo risco de doença arterial coronária, a probabilidade de se obter resultados falsos-positivos será muito maior, diminuindo assim a especificidade do estudo. Ao contrário, quando a prevalência de doença arterial for muito elevada, a chance de se obter um estudo falso-negativo é muito maior e, portanto, pode-se obter uma redução da sensibilidade do método[46].

Uma lista de fatores pode influenciar o resultado do exame cintilográfico, como características do paciente (variáveis relacionadas ao sexo, peso e massa corporal por artefatos de atenuação etc.), aderência ao preparo e execução da prova de estresse, tipo e característica da lesão coronária, aspectos técnicos relacionados ao tipo de equipamento empregado, qualificação do médico que interpreta os procedimentos, bem como os critérios empregados para interpretação. Por exemplo, um paciente que não consegue atingir níveis submáximos de frequência cardíaca preconizada ao teste de esforço pode não reproduzir situações de desequilíbrio entre oferta e demanda

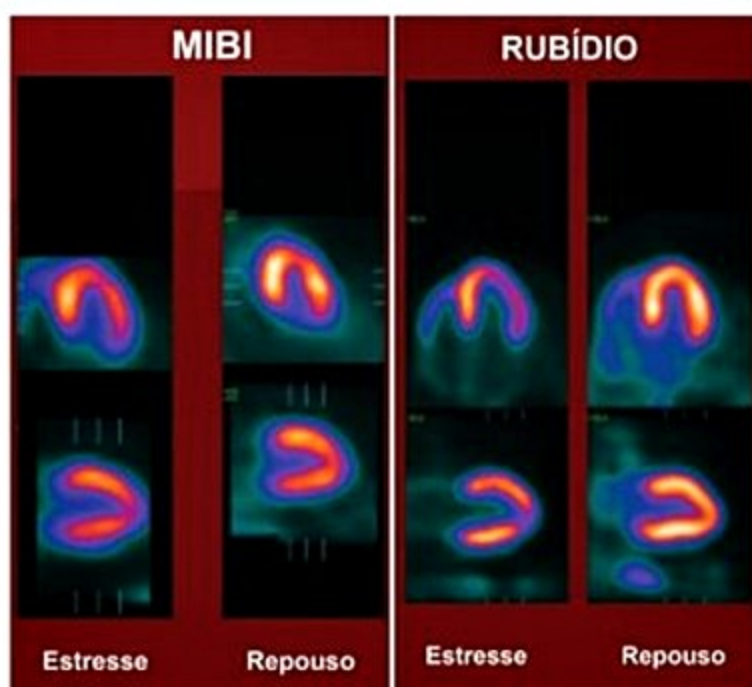



Figura 1. Cintilografia miocárdica de estresse e repouso mostrando área de hipocaptação transitória em parede lateral e apical inferior.

de O_2 miocárdico, e isso pode promover resultado falso-negativo da cintilografia miocárdica. Um outro aspecto não menos importante e que também pode influenciar nos valores de sensibilidade e especificidade é o tipo de agente de perfusão empregado.

Apesar dessas limitações, reconhece-se que os estudos de cardiologia nuclear ainda são de extrema importância clínica, permitindo que muitos pacientes assintomáticos com fatores de risco para doença coronária ou mesmo com dor torácica a definir possam ser avaliados de forma não invasiva, antes que sejam direcionados diretamente para estudos cinecoronariográficos.

Qualquer que seja o exame solicitado pelo cardiologista, deve possuir um racional de indicação para otimizar as informações diagnósticas fornecidas pelo teste. Igualmente, deve-se considerar que a adição de um determinado teste diagnóstico deve trazer informações que possibilitam mudar de forma favorável a conduta terapêutica ou mesmo o prognóstico da doença. A grande variabilidade de resultados obtidos com o teste ergométrico limita o seu grau de confiabilidade diagnóstica quando analisado de forma isolada, porém sua elevada disponibilidade e baixo custo colocam-no como método primário de indicação na avaliação da doença arterial coronária. Em uma metanálise feita por Gianrossi et al.[47], analisando mais de 150 estudos em que se compararam os resultados do ECG de esforço com a cinecoronariografia, observou-se sensibilidade média de 68% (variando de 23 a 100%) e especificidade de 77% (variando de 17 a 100%). Em uma metanálise com seis estudos prospectivos utilizando cintilografia de perfusão miocárdica com tálio-201, observou-se sensibilidade média de 92% e especificidade (*normalcy rate*) de 84%[48-50]. Em uma série de três estudos empregando SPECT, com o uso de sestamibi marcado com tecnécio99m, observou-se uma sensibilidade média de 90% e especificidade de 93%[51]. Uma das possíveis explicações para justificar uma maior especificidade com o emprego de sestamibi é o fato de esse fármaco ser marcado com tecnécio-99m, isótopo que possui características físicas mais apropriadas para uso com câmaras de cintilação, o que acarreta menos artefato de atenuação e melhor qualidade de imagem em comparação àquela obtida com tálio-201. Porém, não se pode excluir a possibilidade de que diferenças de amostragem populacional tenham contribuído para essa divergência nesses dois trabalhos. Merecem destaque, contudo, as características biológicas e de farmacodinâmica do tálio-201, que podem em condições específicas compensar a perda de vantagem nas propriedades físicas do elemento.

O exercício realizado por meio de prova ergométrica é uma forma eficaz de se produzir isquemia na presença de lesões obstrutivas graves nos vasos coronários, e tem sido a forma de estimular estresse preferida por mais de três décadas. Contudo, em situações em que o teste pode se mostrar ineficaz (falha em atingir pelo menos 85% da frequência cardíaca preconizada para a idade do paciente), como em situações de doença vascular periférica, neurológica, muscular e doença esquelética, condições respiratórias e pulmonares, condicionamento físico e mesmo hipertensão arterial não controlada, recomenda-se o emprego de agentes de estresse medicamentoso, como o dipiridamol, a adenosina e mesmo a dobutamina. Existe também evidência suficiente que demonstra resultados de eficácia similares, ora utilizando agentes farmacológicos, ora empregando teste ergométrico. Em um trabalho bem conduzido, a cintilografia de perfusão miocárdica mostrou sensibilidade de 85 e 90% quando empregado dipiridamol e adenosina, respectivamente, e especificidade para detecção de doença arterial coronária de 89 e 90% para ambos os agentes medicamentosos[52], valores estes muito semelhantes aos obtidos com teste de esforço.

A cintilografia de perfusão tem sido aplicada em várias situações clínicas específicas, principalmente quando o objetivo é diagnosticar a presença de doença arterial coronária. Na avaliação da insuficiência coronária aguda, poderíamos citar a aplicação do método na caracterização da dor torácica de origem a esclarecer. A avaliação de pacientes com dor torácica aguda a esclarecer por meio de métodos cintilográficos baseia-se no princípio de que na vigência de dor torácica de origem cardíaca ocorre normalmente alteração do fluxo sanguíneo coronário, que desencadeia o fenômeno isquêmico. Isso pode ser detectado de forma bastante eficaz por meio da determinação do fluxo coronário ou da perfusão miocárdica no momento da crise de angina. Portanto, deve-se empregar radiofármacos que possibilitem o registro do estado perfusional no momento da dor sem que isso acarrete prejuízos ao tratamento e à condução clínica do paciente.

O emprego do 2-metoxi-isobutil (sestamibi) marcado com tecnécio99m permite que se registre, por meio de imagens, o estado perfusional do paciente horas após o pico da sintomatologia dolorosa e mesmo da entrada do paciente no setor de emergência do hospital. Essa é uma substância extraída da circulação pelas células musculares cardíacas com uma fração de extração na primeira passagem da ordem de 67%. Cerca de 100% do percentual que normalmente se concentra no miocárdio é retirado da circulação sanguínea dentro dos primeiros dois minutos após administração intravenosa do marcador. Portanto, mesmo que se promova medicação do paciente com agentes vasodilatadores ou ainda que realizem procedimentos de revascularização, uma vez que estes ocorram após injeção intravenosa do sestamibi, ele será rapidamente clareado da circulação pelo miocárdio e permanecerá retido nele por horas, caracterizando, assim, uma memória funcional que pode ser bastante útil na estratificação de risco de pacientes com eventos coronários agudos. Contudo, é crucial que se administre o radiofármaco no momento da dor, antes que outros fatores possam influenciar o estado perfusional do miocárdio, visando obter dados mais confiáveis quanto ao diagnóstico e aos aspectos prognósticos.

Trabalhos realizados em outros centros têm demonstrado que a sensibilidade do método cai a níveis inaceitáveis quando a injeção do radiofármaco é realizada doze

horas após o término da fenomenologia clínica[53]. Em um trabalho prospectivo que avaliou 45 exames realizados em 43 pacientes que deram entrada na unidade de emergência com dor torácica a esclarecer, Gregoire et al.[54] compararam os resultados da cintilografia de perfusão miocárdica com injeção de sestamibi-Tc^{99m} no momento da dor da entrada no setor de emergência, com aqueles obtidos pelo eletrocardiograma de doze derivações, considerando como método padrão a cinecoronariografia realizada dentro de dez dias do episódio doloroso. Considerou-se como indicativo de doença arterial coronária os vasos que apresentassem estenose superior ou igual a 50%. Para os estudos de cintilografia, como critério de inclusão obrigatório, consideraram-se válidos apenas aqueles em que a injeção ocorreu no momento da dor, antes que agentes vasodilatadores ou cardioprotetores fossem introduzidos. As imagens cintilográficas foram obtidas apenas quando ocorreu estabilização clínica do quadro. Dos 45 exames obtidos, 26 foram considerados positivos ou indicativos de doença isquêmica miocárdica e 19 foram interpretados como negativos. Quando comparados à angiografia, das 26 cintilografias anormais, 25 mostram obstrução nos vasos coronários (sensibilidade = 96%), e dos 19 estudos negativos, quatro mostraram doença arterial coronária (especificidade = 79%). O eletrocardiograma de 12 derivações mostrou sensibilidade de apenas 35% e especificidade de 68%[54]. A importância de se desenvolver testes não invasivos que permitam diagnosticar com precisão quadros de angina estável e instável reside no fato de que um número significativo de pacientes com dor torácica aguda que procura serviços de emergência nos Estados Unidos é internado sem necessidade, apresentando estudo cinecoronariográfico normal[55].

Um papel ainda controverso da cintilografia de perfusão miocárdica é o de diminuir a necessidade de indicação de um exame angiográfico invasivo. Em uma análise de 378 pacientes referidos para realização de cintilografia, foram estratificados como de baixo, intermediário e alto risco para a presença de doença coronária isquêmica, com base em dados demográficos e sintomas. Na sequência, os cardiologistas que tinham referido os respectivos pacientes retornaram um questionário sobre qual seria o novo planejamento diagnóstico e terapêutico baseado nos resultados dos testes nucleares. Observou-se que em todos os subgrupos, os testes funcionais reduziram a necessidade de realização de um estudo cinecoronariográfico, sem que ocorresse prejuízo clínico para o paciente[56].

Avanços no campo da instrumentação, bem como no desenvolvimento de programas sofisticados de análise, têm permitido que dados funcionais mais precisos e não providos anteriormente possam ser disponibilizados. Um dos aspectos de desenvolvimento que trouxeram substancial valor incremental é a possibilidade de se obter dados de função contráctil, global e regional pela aquisição de imagens tomográficas sincronizadas com o eletrocardiograma. Com isso, pode-se obter uma representação das imagens em sístole e diástole, após a soma de vários ciclos cardíacos, aliando em um único estudo dados qualitativos e quantitativos de perfusão e função. Sabe-se que na cascata isquêmica existe uma relativa correspondência entre alterações de perfusão e alterações de contratilidade regional, apesar de que as alterações de perfusão em geral precedem as alterações contráteis. Contudo, a possibilidade de se obter dados funcionais em duas condições distintas, repouso e pós-estresse, fornece informações adicionais que podem auxiliar no diagnóstico diferencial na estratificação do risco, possibilitando assim uma redução significativa das taxas de resultados falso-positivos[57,58]. Um estudo inicial mostrou que a taxa de resultados falso-positivos foi reduzida de 14 para 3% com o acréscimo dos dados de função contrátil[57]. Um defeito de perfusão miocárdica representativo de um evento isquêmico normalmente se acompanha de déficit de contratilidade no período pós-estresse imediato. Caso um defeito de perfusão não se acompanhe de um defeito de contratilidade ou de espessamento sistólico, deve-se suspeitar de um artefato para explicar o déficit perfusional encontrado. Porém, quando se observa um padrão de perfusão inocente ou não sugestivo de insuficiência coronária e detecta-se um déficit contrátil difuso, pode-se sugerir o diagnóstico de cardiomiopatia (dilatada ou isquêmica) e orientar outros testes para confirmar o diagnóstico. O caso da Figura 2 demonstra claramente a vantagem de se obter dados de contratilidade conjuntamente com informações perfusionais.

Outra aplicação reconhecida da cintilografia de perfusão miocárdica é na monitoração do paciente que se submeteu a um procedimento de revascularização percutânea ou cirúrgica. Já foi bem demonstrado na literatura especializada, após uma dilatação por balão ou mesmo após a introdução de um stent no vaso coronário, que existe um período no qual a indicação dos estudos funcionais fica sujeita à elevada taxa de resultados positivos, principalmente entre o primeiro e o terceiro mês pós-intervenção. Isso ocorre, pois durante esses primeiros meses existe um processo de adaptação endotelial, que pode cursar com um certo grau de disfunção do endotélio. Esse distúrbio funcional associado a certo grau de hiperplasia intimal pode produzir distúrbios de perfusão sem que eles signifiquem necessariamente perda de resultado do procedimento. Contudo, reconhece-se que entre 3 e 6 meses, e mesmo em períodos ulteriores, a cintilografia de perfusão miocárdica pode ser um indicador confiável de doença arterial coronária residual ou em progressão e, portanto, reforçar a indicação de um estudo cinecoronariográfico. Em trabalho relativamente recente, Milavetz et al., analisando 33 pacientes que receberam stents e foram reavaliados por cinecoronariografia mostraram sensibilidade da cintilografia em detectar reestenoses da ordem de 95%, especificidade de 73%, valor de predição positivo de 88%, valor de predição negativo de 89% e acurácia de 88%[59]. Na Figura 3, observam-se os achados da cintilografia de perfusão miocárdica realizada 9 meses após a dilatação da artéria coronária direita. O estudo

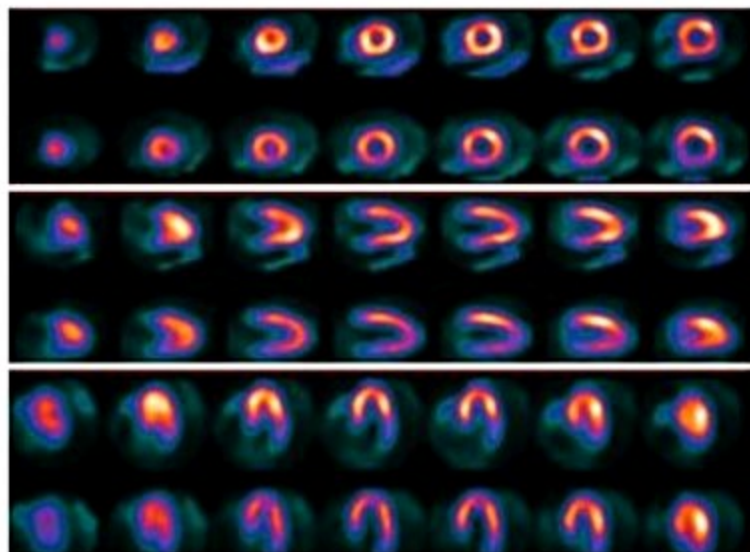



Figura 2. Cintilografia de perfusão miocárdica com repouso e estresse mostrando hipocaptação transitória em paredes inferior e apical.

funcional não apenas detectou perda parcial do resultado terapêutico, mas também mostrou progressão da doença arterial para outros vasos coronários.

Mesmo após a cirurgia de revascularização, não é incomum o aparecimento de sintomas inespecíficos, que podem ser mais bem definidos e esclarecidos por meio da análise de um exame funcional. Caso exista evidência de evento isquêmico promovido por uma modalidade de estresse, justifica-se plenamente o reestudo anatômico dos vasos coronários.

Uma informação única fornecida pela cintilografia é a importância funcional que uma determinada lesão anatômica do vaso coronário exerce sob a perspectiva clínica e prognóstica. Com a possibilidade de implantação de stents cada vez mais eficientes e da indicação de procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos, ou mesmo de revascularização com o emprego de fatores de crescimento endotelial modelados por terapia genética, torna-se importante caracterizar o grau de repercussão hemodinâmica de cada obstrução coronária, principalmente em situações de envolvimento multiarterial. Pode-se, assim, selecionar o território mais crítico a ser abordado terapeuticamente, sem que seja obrigatório o procedimento de revascularização de territórios sem grande repercussão clínica em termos funcionais; isso é posto principalmente em situações em que os procedimentos de revascularização se revestem de alto risco. O que não se sabe até o presente momento é qual será o futuro da indicação de exames funcionais naqueles pacientes que receberam *stents* recobertos por agentes medicamentosos específicos (rapamicina), que por sua vez têm demonstrado excelentes resultados, com baixíssimas taxas de reestenose. Isso poderia levar a um questionamento da relação custo/efetividade do método funcional, considerando a baixa prevalência de reestenose; e certamente aumentaria a importância da aplicação do método na seleção do vaso mais apropriado para ser tratado. Contudo, trabalhos prospectivos são necessários, visando avaliar realmente o valor da cintilografia de perfusão após aplicação dessas novas formas de terapia de revascularização.

Em resumo, a cintilografia de perfusão miocárdica mostra-se de extremo valor diagnóstico em circunstâncias únicas, que permitem ao cardiologista avaliar o seu paciente sob uma perspectiva peculiar e não necessariamente provida por outros métodos de diagnóstico. Seu valor, entretanto, é reconhecido apenas quando são respeitados alguns aspectos básicos relacionados à probabilidade clínica pré-teste de o paciente ser portador de doença arterial coronária.

O grupo de pacientes que melhor se beneficia com a indicação da cintilografia é aquele que apresenta uma probabilidade intermediária de possuir doença arterial coronária. Pacientes com baixa probabilidade não necessitam de uma investigação com estudos funcionais. Por sua vez, os pacientes que já apresentam sinais clínicos fortemente indicativos de doença arterial coronária se beneficiariam mais de uma cinecoronariografia que de qualquer outro método não invasivo de investigação. O Quadro 1 mostra os principais indicadores para um estudo cintilográfico de perfusão miocárdica.

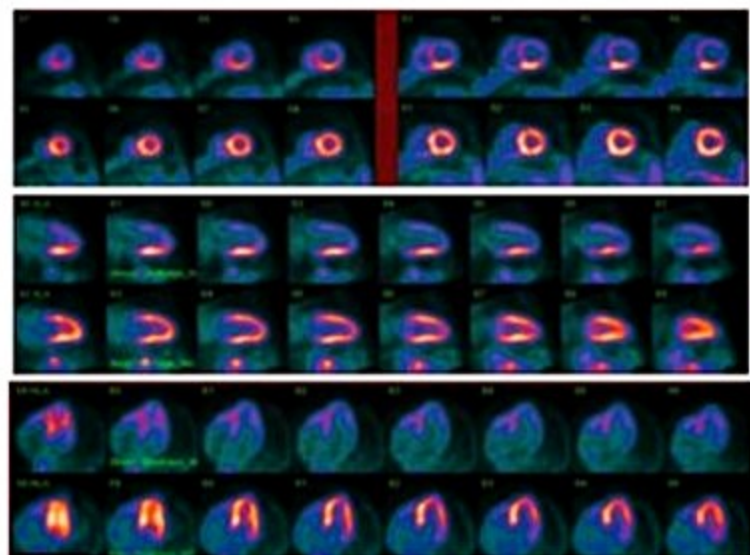



Figura 3. Cintilografia de perfusão miocárdica com repouso e estresse mostrando hipocaptação transitória em parede anterior extensa.

Estratificação de risco

Na última década, muita atenção foi dada à capacidade dos métodos de avaliar o risco de um paciente desenvolver eventos coronários futuros e, assim, estimar o prognóstico desse. Vários ensaios clínicos tentam estabelecer o melhor planejamento terapêutico, considerando não apenas os aspectos diagnósticos, mas também os aspectos prognósticos. Percebe-se que isso é cada vez mais importante à medida que novas alternativas terapêuticas, como agentes estabilizadores de placas, estão presentes e disponíveis.

A cintilografia disponibiliza três tipos de indicadores prognósticos: miocárdico, funcional e não miocárdico. O indicador miocárdico se correlaciona com a extensão e a gravidade dos defeitos perfusionais. Quanto maior a extensão e o número de defeitos e mais acentuado for o de-

Quadro 1. Indicações formais para cintilografia de perfusão miocárdica

Condições
▪ Pacientes assintomáticos e com teste ergométrico positivo
▪ Pacientes com angina típica ou atípica e com teste ergométrico negativo
▪ Pacientes com distúrbios de condução ou com alterações eletrocardiográficas de base que dificultam a interpretação do ECG de esforço
▪ Pacientes com distúrbio respiratório, com impossibilidade de realizar teste ergométrico eficaz
▪ Pacientes recém-submetidos a procedimentos de revascularização, que apresentem sintomas típicos de isquemia
▪ Pacientes assintomáticos, com história familiar significativa
▪ Pacientes que apresentem qualquer outro fator que impossibilite a realização de um teste ergométrico eficaz (doença neurológica, deficiência física, insuficiência vascular periférica etc.)

feito de perfusão, maior será o risco de desenvolver eventos coronários futuros. Igualmente, quanto mais acentuado for o componente de transitoriedade de um defeito perfusional, pior o prognóstico do paciente[60,61]. Essa gradação obtida por meio de análises qualitativas e, principalmente, quantitativas torna o método extremamente preciso nesse objetivo em particular.

O indicador funcional está intimamente associado à capacidade de o ventrículo esquerdo contrair-se de forma adequada e proporcional às necessidades metabólicas e de trabalho cardíaco, uma vez que se reconhece que a queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo é um dos fatores de maior poder prognóstico[62,63]. Embora a análise qualitativa permita estimar a capacidade funcional global e regional do ventrículo esquerdo, a análise quantitativa permite uma estimativa mais confiável dessa particularidade funcional. Atualmente, com um simples estudo de perfusão miocárdica, pode-se estimar qualitativa e quantitativamente a capacidade funcional contrátil do ventrículo esquerdo, e esses dados podem ser utilizados para estratificar o risco do paciente em avaliação.

O grau de concentração pulmonar é um dos achados de maior valor prognóstico entre outros disponíveis na categoria "não miocárdio". A captação pulmonar de tálio-201 na fase de estresse se correlaciona diretamente com um pior prognóstico[64]. Embora essa captação seja preferencialmente visualizada com imagens planas, o mesmo pode ser verificado também com as imagens tomográficas. Embora o sestamibi mostre, com menor frequência, a captação pulmonar significativa (visto que normalmente e de forma fisiológica pode-se observar certo grau de captação pulmonar), índices quantitativos têm permitido identificar e estratificar pacientes com menor e maior risco de desenvolver eventos cardíacos futuros[65]. Outro achado que se correlaciona com um pior prognóstico é a presença de dilatação ventricular esquerda transitória. Esse achado, na fase de estresse, representa uma dilatação ventricular que ocorre em virtude de um fenômeno isquêmico grave, como mecanismo de compensação e tentativa de manter o volume sistólico em condição de carga de trabalho elevada. Alguns trabalhos comprovam o valor prognóstico desse achado em pacientes com doença arterial coronária[66]. Contudo, nem todo exame com dilatação transitória da cavidade ventricular esquerda implica necessariamente um pior prognóstico. Por isso é que se devem analisar todas as informações conjuntas e não de forma isolada e independente.

Vários trabalhos têm demonstrado o valor prognóstico e de estratificação da cintilografia de perfusão miocárdica em comparação com os achados clínicos, eletrocardiográficos e mesmo de angiografia. Os estudos funcionais refletem de forma mais acurada o grau de repercussão funcional da doença arterial coronária no miocárdio. O uso da cintilografia na estratificação de risco pode ser observado em pacientes sem doença coronária comprovada, em pacientes com doença arterial coronária comprovada, após eventos isquêmicos agudos ou infarto agudo do miocárdio, mesmo em candidatos a cirurgias não cardíacas de grande porte.

Um estudo realizado com pacientes avaliados nas universidades de Virgínia e Harvard, acompanhados por período médio de 4 anos, mostrou que a gravidade e a extensão do defeito de perfusão detectado pela cintilografia tinha capacidade prognóstica incremental em comparação à capacidade de estratificação obtida com a avaliação clínica e eletrocardiográfica de esforço ($p < 0,05$). O mesmo estudo mostrou que o acréscimo dos dados de cateterismo não elevou a capacidade prognóstica global da avaliação[67].

A grande maioria dos trabalhos avalia a capacidade de estratificação em pacientes do sexo masculino. Pancholy et al.[68] avaliaram 212 mulheres com suspeita diagnóstica de doença arterial coronária. Todas elas tinham de ser avaliadas por cinecoronariografia dentro de 3 meses da investigação, não podiam apresentar revascularização miocárdica ou infarto agudo do miocárdio prévios. Foram também excluídos os pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica, dentro dos primeiros 3 meses da avaliação com cintilografia de perfusão miocárdica com tálio-201 e pacientes que apresentavam redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Todas as pacientes foram seguidas por 40 meses e avaliou-se a ocorrência de infarto agudo não fatal e óbito de causa cardíaca. Entre as múltiplas variáveis analisadas, incluindo idade, frequência cardíaca atingida ao esforço, extensão da doença arterial coronária à angiografia, foram o número, a gravidade e a extensão dos defeitos transitórios os indicadores prognósticos mais potentes entre todos os demais. Mulheres que apresentaram defeito de perfusão envolvendo mais de 15% do miocárdio mostraram sobrevida livre de eventos muito menor do que aquelas que apresentaram defeitos perfusionais envolvendo menos de 15% do miocárdio ($p < 0,0001$). As mulheres que apresentaram defeito de perfusão extenso tiveram taxa de risco de 7% ao ano, em oposição à taxa de 2% ao

ano para aquelas que apresentaram defeito perfusional pequeno, e 1% ao ano para as mulheres que não mostram defeito de perfusão à cintilografia.

Em um outro estudo, Machecourt et al.[69], avaliando 1.926 pacientes investigados com cintilografia de perfusão miocárdica e que não foram submetidos a procedimentos de revascularização miocárdica dentro dos primeiros 3 meses, confirmaram novamente o valor prognóstico da cintilografia de perfusão miocárdica com emprego de tálio-201. Os pacientes foram seguidos por 3 anos, aqueles com defeito de perfusão miocárdica mostraram taxa de morte por causas cardiovasculares de 1,5% ao ano, enquanto os que possuíam estudo funcional normal apresentaram taxa de eventos futuros de apenas 0,1% ao ano.

Embora vários estudos demonstrem o valor prognóstico da cintilografia de perfusão miocárdica com o emprego do tálio-201, questiona-se se o sestamibi-Tc99m ou outros agentes de perfusão mostram o mesmo valor prognóstico. Em um estudo com grande amostra populacional, Berman et al. analisaram os achados em 1.702 pacientes que se submeteram à avaliação funcional com cintilografia de perfusão miocárdica com sestamibi-Tc^{99m}, e que foram acompanhados por período de 20 ± 5 meses[70]. Em 1.131 estudos que mostraram resultados normais ou equívocos, observou-se uma taxa de eventos leves de 0,7%/ano (cirurgia ou angioplastia), e graves de apenas 0,2%/ano (infarto não fatal ou óbito cardiovascular). Nos 571 pacientes que mostram alterações funcionais nítidas à cintilografia, observou-se uma taxa de 7,5%/ano de eventos cardíacos graves, e 7,4% de eventos cardíacos leves. Nessa mesma casuística, mesmo após estratificar os pacientes conforme os resultados dos testes ergométricos, observou-se que a cintilografia de perfusão miocárdica modificou de forma significativa a taxa de risco estimado em todos os subgrupos. Mesmo em pacientes sem doença arterial coronária comprovada, observa-se valor prognóstico do método cintilográfico.

Hachamovitch et al.[71] analisaram 2.200 pacientes que se submeteram à avaliação funcional com técnica de duplo isótopo (perfusão miocárdica com tálio-201 em repouso e após teste de esforço com injeção de sestamibi--Tc^{99m}). Os pacientes foram estratificados conforme o Duke Treadmill Score, em risco baixo, intermediário e alto. Com o uso dos dados da cintilografia, mesmo os pacientes previamente classificados como de baixo risco foram transferidos para o grupo de alto risco após análise dos resultados cintilográficos, embora o maior impacto tenha ocorrido nos pacientes previamente categorizados como de risco intermediário.

O valor prognóstico da cintilografia de perfusão miocárdica com sestamibi-Tc^{99m} também tem se mostrado em pacientes com angina estável. Em um estudo que avaliou 521 pacientes que se submeteram a teste de esforço máximo e cintilografia de perfusão miocárdica[72], a taxa de eventos cardíacos foi substancialmente maior no grupo com alterações cintilográficas (7,0%/ano) do que naquele que mostrou padrão de perfusão normal (0,5%/ano) ($p < 0,001$). A taxa de sobrevida livre de eventos foi igualmente muito menor no subgrupo que apresentou defeitos perfusionais mais significativos ($p < 0,002$).

Outro aspecto que deve ser discutido é se a substituição do estresse físico pelo medicamentoso interfere no valor prognóstico da cintilografia de perfusão miocárdica. Como no caso de uso de dipiridamol ou adenosina, que provoca-se fenômenos isquêmicos muito mais por um mecanismo de roubo vascular e hiperemia; ao contrário do teste de esforço e em parte da dobutamina, que provocam uma alteração no trabalho cardíaco e, consequentemente, no consumo de O_2, é questionável se o método reproduz o mesmo valor prognóstico obtido com emprego de teste ergométrico. Um estudo realizado por Heller et al.[73] mostra que o emprego do dipiridamol como agente de estresse não parece comprometer o valor prognóstico da cintilografia. Avaliando 512 pacientes com angina estável, os autores mostraram que a taxa de eventos foi muito maior no grupo de pacientes com defeito perfusional a cintilografia com emprego do dipiridamol (8,6%) em comparação ao grupo que não demonstrou déficits perfusionais (1,4%).

Após um evento isquêmico agudo, seja após angina instável seja após infarto agudo do miocárdio, a ausência de defeitos perfusionais permite sugerir uma sobrevida livre de eventos cardíacos graves. Stratmann et al. realizaram estudos de perfusão miocárdica em 126 pacientes do sexo masculino hospitalizados por quadro de angina instável[74]. No grupo de pacientes que mostrou padrão perfusional normal, a taxa de eventos cardíacos foi de apenas 2%. No grupo com déficits perfusionais, a taxa de eventos cardíacos futuros elevou-se para 14% ($p < 0,05$). Miller et al. avaliaram 31 pacientes hospitalizados por angina instável e 106 pacientes por infarto agudo do miocárdio[75]. Todos os pacientes foram submetidos, após estabilização do quadro isquêmico agudo, à cintilografia de perfusão miocárdica com emprego do dipiridamol como agente de estresse, e observou-se que a presença de defeito perfusional, fixo ou transitório, foi fortemente preditiva de evento cardíaco futuro, como infarto não fatal e morte cardiovascular ($p < 0,05$). A sobrevida livre de eventos cardíacos foi de 100% para os 27 pacientes sem defeito perfusional à cintilografia, ao contrário da taxa de 30% de eventos para os 110 pacientes que apresentaram déficits perfusionais ao teste funcional ($p < 0,05$). Um outro estudo conduzido por Mamahrian et al. tentou avaliar o poder de estratificação da cintilografia de perfusão miocárdica em pacientes avaliados entre 3 e 5 dias pós-evento isquêmico agudo[76]. A justificativa desse trabalho deve--se pela dificuldade de estudar pacientes que se enquadram dentro de um subgrupo de alto risco no período imediato pós-infarto. Cerca de 146 pacientes se submeteram a cintilografia, contudo, 51 foram submetidos a procedimentos de revascularização imediatamente após a realização dos estudos funcionais e anatômicos, e três abandonaram o processo de acompanhamento ambulatorial. Portanto, dos 92 pacientes restantes, trinta (33%) apresentaram eventos cardíacos no período de 15 ± 4 meses.

Os fatores de maior valor de predição para eventos cardíacos futuros foram o tamanho do defeito perfusional ($p < 0,0001$), a extensão absoluta de isquemia ao SPECT ($p < 0,000001$) e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo ($p < 0,0001$). Os valores que melhor permitiram discriminar subgrupos em alto e baixo riscos foram: extensão de defeito isquêmico ao SPECT maior que 10% e fração de ejeção do VE menor que 40%, e mais de 50% dos pacientes que apresentaram isquemia quantificável inferior a 10% tiveram eventos cardíacos futuros.

Outra indicação da cintilografia de perfusão miocárdica é na estratificação de risco pré-operatório. Um trabalho bem elaborado foi conduzido por Hendel et al. e avaliou o poder de estratificação da cintilografia pré-cirurgia vascular eletiva de grande porte. Foram incluídos 380 homens e 187 mulheres candidatos à cirurgia vascular eletiva que se submeteram à avaliação com cintilografia de perfusão miocárdica com emprego de tálio-201 e dipiridamol[77]. A taxa de eventos perioperatória e de sobrevida livre de eventos foi similar em homens e mulheres. Um estudo funcional positivo esteve associado com um incremento do risco em desenvolver eventos da ordem de 3,9 vezes no sexo masculino e 5,5 vezes no sexo feminino. Uma revisão analisou um conjunto de cinco trabalhos que avaliaram o papel da cintilografia de perfusão miocárdica na estratificação de risco pré-operatório mostrou que ela é bastante sensível e possui um poder de predição negativa bastante elevada, da ordem de 98%[78]. Contudo, se todos os subgrupos de risco, baseados em achados clínicos e de eletrocardiograma, fossem incluídos na análise, seria possível observar uma redução da especificidade e do valor de predição positivo. Portanto, recomenda-se que os estudos funcionais, aqui representados pela cintilografia de perfusão, sejam realizados ou indicados apenas para o subgrupo de pacientes com risco intermediário. Pacientes com baixo risco de doença arterial coronária não devem ser referidos para uma avaliação funcional, e os pacientes de alto risco devem ser referidos diretamente para um estudo cinecoronariográfico, visando determinar a gravidade e planejar o tratamento mais adequado para o paciente. Portanto, desde que se respeitem os princípios de indicação do teste, observa-se um elevado valor da cintilografia como teste de estratificação de risco pré-operatório. Algumas das indicações para cintilografia de perfusão miocárdica como teste de estratificação de risco pré-operatório são resumidas no Quadro 2.

Quadro 2. Indicações para estratificação de risco pré-operatório

1.	Dor torácica a esclarecer compatível com angina
2.	História pregressa de infarto agudo do miocárdio
3.	Alteração eletrocardiográfica não justificada
4.	Mais de dois fatores de risco intraoperatório
5.	Aterosclerose generalizada
6.	Diabete melito
7.	Cirurgia vascular de alto risco (aneurismectomia)

Perfusão por tomografia por emissão de pósitrons (PET)

Com a crescente disponibilidade da tomografia por emissão de pósitrons em nosso meio, bem como em outros países, crescente interesse tem emergido quanto às possíveis vantagens desse tipo de tecnologia na avaliação da doença arterial coronária. Aliado ao fato de permitir a obtenção de imagens com resolução espacial significantemente superior à obtida com técnicas convencionais de tomografia por emissão (SPECT), esse tipo de tecnologia sofre menos com artefatos de atenuação e possibilita estimar de forma quantitativa a reserva de fluxo coronário.

Inicialmente, muitas das aplicações ficavam restritas a centros que possuíam aceleradores de partículas (ciclotrons) instalados em íntima proximidade com os serviços diagnósticos, pois empregavam marcadores de fluxo sanguíneo miocárdico que exibiam meia-vida física muito curta. Exemplo clássico desse tipo de agente é a amônia (NH_3), marcada no nitrogênio-13, que apresenta uma meia-vida física de apenas 10 minutos. Portanto, após produção pelo cíclotron, o composto tem de ser rapidamente administrado ao paciente, com rápida aquisição das imagens tomográficas de emissão. Esse tipo de composto se concentra no miocárdio em proporção ao fluxo sanguíneo miocárdico e, portanto, medidas da reserva de fluxo coronário podem ser empregadas por meio de modelos de cinética compartimental, caracterizando de forma não invasiva a fisiologia vascular coronária em várias situações. Índices quantitativos de reserva de fluxo coronário permitem diferenciar indivíduos normais daqueles com obstruções em grau intermediário e com obstrução acentuada dos vasos coronários[79,80]. Nesses trabalhos, observou-se também que a reserva de fluxo, quando medida pela PET, se correlaciona de forma bastante significativa com a área porcentual de estenose e o diâmetro mínimo luminal do vaso coronário acometido. Contudo, mais interessante é o fato de se detectar reservas de fluxo coronário alteradas em pacientes com doença ateromatosa do vaso coronário, porém sem nível de obstrução significativo à angiografia. Alguns autores defendem que esse é o principal motivo pelo qual a PET pode mostrar índices um pouco inferiores de especificidade em comparação aos valores de sensibilidade muito elevados[81].

Outros marcadores têm despertado crescente interesse clínico, como é o caso do rubídio-82, que de forma análoga ao potássio se concentra no músculo cardíaco em proporção ao fluxo sanguíneo miocárdico regional. Como vantagens, ele apresenta o fato de ser produzido em sistemas de geradores portáteis ($^{82}Sr/^{82}Rb$), disponíveis comercialmente em outros países, os quais eliminam a dependência de um sistema de produção (cíclotron) instalado ao lado do equipamento de PET dedicado. Alguns trabalhos mais recentes empregando esse tipo de marcador têm demonstrado sensibilidades superiores a 90% e níveis de acurácia diagnóstica próximos de 90%[82].

No InCor-HCFMUSP realizamos estudos em pacientes que fariam cintilografia de perfusão miocárdica com

sestamibi-^{99m}Tc-SPECT. Dessa forma, pudemos comparar os estudos de 221 pacientes com ambas as tecnologias ladeando os resultados que serão apresentados nos simpósios e congressos, assim como publicações.

Vários parâmetros já despontam com diferenças importantes a favor do PET-CT como maior sensibilidade e demonstração de maiores áreas isquêmicas, assim como melhor avaliação na intensidade da isquemia. Isso tem a ver com a tecnologia em si porque a resolução espacial é superior, além de contar com correção de atenuação pelo CT.

Pode-se observar que a imagem de MIBI apresenta discreta hipoperfusão das paredes lateral e apical do ventrículo esquerdo, enquanto na imagem de rubídio essas paredes são claramente anormais. Isso ocorre por conta da correção de atenuação pelo CT e pela resolução espacial superior com o PET. A conduta clínica poderia ser diferente ao comparar o grau de isquemia pelas imagens.

O caso exposto na Figura 1 é excepcional porque as diferenças de perfusão são enormes, levando a condutas completamente diferentes. O estresse farmacológico foi o mesmo, com injeção simultânea dos dois radiofámacos ^{99m}Tc-MIBI e ^{82}Rb, já que a energia é suficientemente diferente e permite essa condição de exame. Porém, o resultado mostra uma isquemia extensa com o PET-CT acompanhado de fluxo coronário baixo e comprovação posterior com angiografia que demonstrava se tratar de um paciente lesões graves nas três artérias principais (Figura 4). Embora incomum, casos como esse é que pesam bastante a favor da técnica com PET CT, fazendo que serviços com cardiologia nuclear forte e hospitais cardiológicos passem a desejar fortemente a aprovação desse material junto à Anvisa.

Viabilidade miocárdica

Introdução

Pacientes com insuficiência coronária crônica e disfunção do ventrículo esquerdo resultam em uma subpopulação na qual a revascularização pode significar importante melhora regional ou global na função ventricular, assim como na melhora dos sintomas e potencial alteração da história natural da doença. A fisiopatologia que

	VE	ADA	ACx	ACD
Média	0,57	0,45	0,47	0,89
%	45	35	39	70

	VE	ADA	ACx	ACD
Média	1,25	1,04	1,09	1,78
%	51	42	44	72

	VE	ADA	ACx	ACD
Média	0,45	0,43	0,42	0,61
%	81	78	78	92

	VE	ADA	ACx	ACD
Média	0,13	0,02	0,06	0,38
%	18	30	70	54

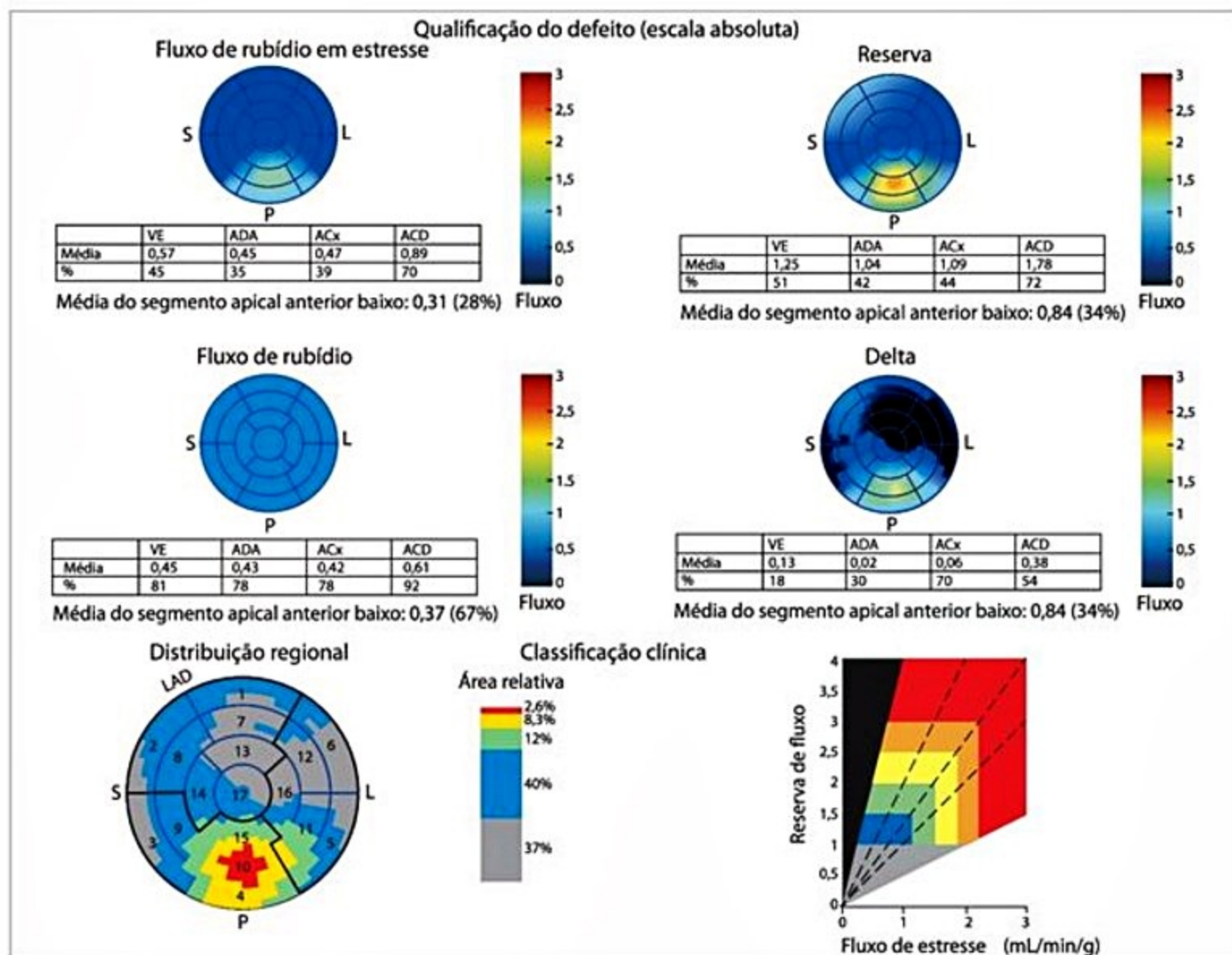



Figura 4. PET-CT mostrando extensa área de isquemia miocárdica.

sustenta a reversibilidade da disfunção miocárdica, hibernação ou atordoamentos múltiplos que podem coexistir no mesmo paciente é revertida pela intervenção que restabelece o fluxo sanguíneo para o músculo cardíaco[83,84].

Os casos em que o estado do miocárdio é potencialmente reversível têm em comum a preservação da integridade da membrana celular e suficiente preservação da atividade metabólica, que mantém a função celular mesmo na ausência de contratilidade dos miócitos secundária às isquemias de repetição.

O prognóstico de pacientes portadores de cardiomiopatia isquêmica continua pobre, apesar dos avanços da terapia médica. O tratamento de escolha ainda é o transplante cardíaco, porém ele esbarra nos números de doadores e na imensa demanda pelos pacientes com insuficiência cardíaca crônica. Os portadores de cardiomiopatia dilatada de causa não isquêmica se apoiam nos medicamentos, mas os de causa isquêmica podem ser encaminhados para uma terapia de revascularização se houver boas condições clínicas para tal intervenção. Considerando que não há impedimento para essa conduta, podemos definir pelo estudo de metabolismo de glicose (18FDG) e pelo estudo de perfusão miocárdica (^{82}Rb, ^{13}NH$_3$, ^{201}Tl, ^{99m}Tc-sestamibi/tetrofosmin) se haverá benefício direto na recuperação do paciente.

Várias investigações têm demonstrado maior benefício da revascularização sobre o tratamento clínico em pacientes com disfunção cardíaca que tiveram angina como início dos sintomas. Diversos são os trabalhos que demonstram resultado no específico subgrupo dos revascularizados, em detrimento dos que receberam apenas terapia medicamentosa. Como a cirurgia oferece sério risco para esse tipo de paciente, é importante determinar previamente se ele será realmente beneficiado com o procedimento. Para tal, é necessário saber se há músculo viável e se sua massa é significativa. Sabemos que a fração de ejeção de repouso é um excelente preditor de sobrevida em pacientes com doença coronária obstrutiva e que áreas hipoperfundidas e hipocontráteis podem ser detectadas por alguns métodos, entre eles a medicina nuclear em cardiologia.

Para melhor entendimento a respeito de viabilidade miocárdica, é necessário compreender a definição de miocárdio hibernado, que caracteriza disfunção ventricular esquerda em repouso por causa da perfusão miocárdica reduzida, mas suficiente para manter a viabilidade do tecido. A redução na contratilidade miocárdica e da demanda metabólica basal funciona como mecanismo protetor, capaz de manter a viabilidade em um tecido hipoperfundido[2]. Há casos em que o fluxo sanguíneo basal pode ser normal, porém isquemias repetidas levam a um estado de hibernação. O miocárdio hibernante é caracterizado por uma persistente disfunção ventricular que melhora quando se elimina a isquemia. Esse mecanismo crônico, denominado *down-regulation*, que diminui a função contrátil, é protetor, produz redução na demanda de oxigênio e assegura a sobrevivência dos miócitos[84,85].

Diferentes graus de alterações histológicas têm sido observados no miocárdio hibernante, variando de uma desdiferenciação (fenótipo fetal) à degeneração celular. A primeira tem sido associada a stunning ou atordoamentos repetitivos, enquanto a segunda, com maior extensão de fibrose, tem sido associada ao baixo fluxo coronário e maior tempo para recuperação após a revascularização. Esses padrões histológicos podem sugerir uma evolução contínua do primeiro para o segundo, que termina em formação de fibrose se a revascularização não for realizada. Realmente, muitos estudos têm demonstrado o valor clínico desse diagnóstico precoce na identificação e na revascularização dos segmentos para minimizar fibrose, morbidade e eventos adversos. Beanlands et al.[86] concluiu que em pacientes com disfunção acentuada, a quantidade de fibrose foi um preditor independente na recuperação funcional após a revascularização.

Nos casos em que há viabilidade no músculo investigado, a revascularização miocárdica (cirúrgica ou percutânea) proporciona melhora do desempenho cardíaco, redução de mortalidade, redução de sintomas de insuficiência cardíaca e maior tolerância ao esforço físico[86,87]. Porém, se prolongada, essa hibernação pode acarretar anormalidades estruturais graves até perda irreversível da capacidade contrátil segmentar.

O tempo entre revascularização e retorno à normalidade funcional é variável (horas a meses) e diretamente relacionado à duração da hibernação. A melhora da fração de ejeção de ventrículo esquerdo é diretamente proporcional à massa e ao número de segmentos miocárdicos com disfunção, porém, viáveis. Cerca de um terço dos pacientes portadores de doença arterial coronária (DAC) e disfunção ventricular apresenta miocárdio hibernado, que pode cursar com disfunção sistólica, diastólica ou ambas[86,87]. A apresentação clínica predominante pode não ser angina, mas dispneia, por elevação da pressão diastólica final de ventrículo esquerdo.

Existem três categorias metodológicas para investigação de viabilidade miocárdica: pesquisa de função ventricular, imagens de perfusão miocárdica e imagens de metabolismo miocárdico. Basicamente, as técnicas mais amplamente utilizadas são: ecocardiograma de estresse com dobutamina, cintilografia de perfusão miocárdica com tálio-201, tecnécio-99m, sestamibi, PET e ressonância magnética (RM). A viabilidade miocárdica pode ser detectada pela persistência de perfusão, atividade metabólica ou melhora contrátil após estímulos apropriados em segmentos miocárdicos com disfunção, o que não acontece em áreas de fibrose. Essa investigação também é particularmente importante nos pacientes com disfunção ventricular grave, nos quais se faz a triagem de transplante cardíaco *versus* revascularização miocárdica[88-91].

Estudo de redistribuição com tálio-201

A parede da célula miocárdica constitui uma membrana semipermeável que permite, seletivamente, a pas-

sagem de determinadas substâncias para o interior e para o exterior da célula. Essa apresenta um mecanismo de bomba Na^+-K^+ que transporta ativamente Na^+ para o extra e K^+ para o intracelular. A energia necessária para esse processo provém da quebra de moléculas de ATP. O mecanismo de captação miocitária do ^{201}Tl ocorre em paralelo com a captação do K^+, ou seja, dependente da integridade da bomba Na^+-K^+ presente apenas em células vivas. Os protocolos em geral utilizados são:

Com estresse (físico ou farmacológico)

Permite a detecção simultânea de isquemia e de viabilidade. Injeta-se o ^{201}Tl no estresse máximo e as imagens são obtidas após 10 minutos. Defeitos de perfusão representam isquemia ou fibrose. Imagens de redistribuição (após 4 horas) possibilitam diagnosticar músculo viável representado pelo preenchimento dos defeitos de perfusão, porém defeitos persistentes após 4 horas não necessariamente representam fibrose. Nesses casos, reinjeção do traçador e obtenção de imagens após 6 a 24 horas esclarecem o diagnóstico.

A captação tardia ocorre por causa da exposição contínua da membrana do miócito a níveis de traçador que recircula pela corrente sanguínea, em razão da elevada meia-vida (aproximadamente 73 horas). Acredita-se que uma concentração suficiente do ^{201}Tl seja necessária para permitir visualização da redistribuição em defeitos perfusionais importantes, o que justifica a reinjeção e a obtenção de imagens após 24 horas.

Em repouso

As imagens são obtidas em dois períodos: 15 minutos após injeção do traçador e redistribuição após 4 a 6 horas. Defeitos de perfusão em repouso, que demonstram subsequente redistribuição, são indicativos de viabilidade. A fração de extração de primeira passagem é alta (82%) e não é afetada pela redução de pressão de perfusão secundária a lesões epicárdicas. Depois da captação inicial existe um mecanismo contínuo de troca do tálio intra e extracelular dando início ao fenômeno da redistribuição. Redistribuição positiva para uma área antes hipocaptante é sinal de viabilidade miocárdica[88-91].

Estudos demonstraram que o valor preditivo positivo da cintilografia de perfusão miocárdica com tálio-201 (associado a reinjeção e obtenção de imagens após 24 horas) em relação à melhora funcional após revascularização do miocárdio é de 80 a 87%, e o valor preditivo negativo, de 82 a 100%.

A provável explicação para ausência de melhora funcional em alguns casos cuja viabilidade fora demonstrada é a presença de cicatriz fibrótica subendocárdica, porém mesmo esses casos se beneficiam da revascularização pela redução da disfunção isquêmica induzida por estresse ou reinfarto.

As limitações dessa técnica consistem em baixa qualidade de imagem em pacientes obesos, artefatos de atenuação que podem ser interpretados como defeitos de perfusão e pouca capacidade de diferenciar entre viabilidade endocárdica e epicárdica.

Estudo com ^{99m}Tc-sestamibi

Imagens com substâncias marcadas com ^{99m}Tc não apresentam redistribuição significativa após injeção endovenosa em repouso, porém alguns estudos demonstraram resultados semelhantes ao estudo de redistribuição com ^{201}Tl em termos de sensibilidade e de especificidade. Acredita-se que essa semelhança seja decorrente da alta extração de ^{99m}Tc-sestamibi ou ^{99m}Tc-tetrofosmin em regiões de baixo fluxo com miócitos viáveis.

A captação e a retenção desses traçadores são dependentes da integridade tanto da membrana celular quanto da função mitocondrial. Esses agentes se ligam à membrana mitocondrial e desse modo identificam miocárdio hibernado, já que as mitocôndrias não apresentam lesões irreversíveis.

A vantagem do uso desses agentes consiste nos aspectos físicos do tecnécio e na realização de gated-SPECT, que demonstra espessamento sistólico e função cardíaca. Defeito de perfusão associado a adequado espessamento miocárdico sugere viabilidade[88,90].

Os estudos são realizados após estresse e repouso quando se deseja também detectar isquemias em outras áreas além daquela em que a viabilidade foi pesquisada. Quando o estudo se propõe apenas a verificar a viabilidade, o protocolo consiste em aquisição de imagens uma hora após injeção de 740 MBq de ^{99m}Tc-sestamibi em jejum e repouso, adquirido de forma sincronizada ao ECG. O estudo com duplo isótopo, tálio-201 de repouso e sestamibi sincronizado ao ECG também é utilizado na detecção de viabilidade e é um exame que pode ser realizado em menor tempo.

Em razão das melhores características físicas do tecnécio-99m, essas substâncias permitem o benefício adicional do estudo sincronizado, que permite a aquisição simultânea da perfusão e da função miocárdica. Esse tipo de aquisição melhorou significativamente a sensibilidade e a acurácia na determinação da viabilidade[90].

Tomografia por emissão de pósitrons (PET)

É considerado o exame padrão de referência como método não invasivo de detecção de viabilidade miocárdica, pois oferece informações simultâneas de perfusão e metabolismo miocárdico.

A célula miocárdica utiliza o ácido graxo como principal substrato energético quando em jejum, sendo substituído pela glicose após as refeições. Células cronicamente isquêmicas são hipóxicas e, portanto, incapazes de realizar metabolismo oxidativo dos ácidos graxos, dependem de forma exclusiva da glicólise anaeróbica para manter a viabilidade. Desse modo, miócitos hipoperfundidos apresentam maior fração de extração de glicose. Os traçadores mais usados são ^{82}Rb, $^{13}NH_3$ (perfusão) e 18F-fluordesoxiglicose (FDG) (metabolismo).

O rubídio-82 tem meia-vida de 76 segundos, provida por gerador e necessita de uma bomba de infusão especial dentro da sala de exames para administração imediata. Seu uso tem se tornado mais difuso e, com isso, os preços estão se adequando para um uso mais amplo. O nitrogênio-13-amônia possui meia-vida aproximada de 10 minutos. As imagens são obtidas simultaneamente com a injeção do traçador e o tempo total de aquisição é de cerca de 20 minutos. Entretanto, no Brasil, atualmente os hospitais estão se organizando para possuir seus próprios cíclotrons e, com isso, permitir a utilização de radioisótopos com meia-vida muito curta, como é o caso do nitrogênio. Substituímos os estudos de perfusão por tálio-201 ou sestamibi/tetrofosmin marcados com tecnécio-99m.

FDG marcado com flúor-18 é transportado ativamente para o interior do miócito, em que é fosforilado pela enzima hexocinase, demonstrando metabolismo celular. As imagens são adquiridas após sobrecarga oral e/ou administração endovenosa de insulina regular, com algumas diferenças metodológicas em pacientes diabéticos.

Por meio dessa técnica, os pacientes que se beneficiam de revascularização consistem naqueles com perfusão e metabolismo preservados ou dissociação entre perfusão e metabolismo (PET Mismatch), ou seja, hipoperfusão associada à captação de glicose normal ou elevada. Quando as imagens demonstram redução concordante de perfusão e captação de FDG, significa presença de cicatriz fibrótica, ou seja, dano miocárdico irreversível[92]. O protocolo mais utilizado consiste na obtenção de imagem de perfusão em repouso seguido pela captação de FDG.

Lee et al.[93], em estudo com 137 pacientes portadores de doença arterial coronária e disfunção ventricular, demonstraram taxa livre de eventos cardíacos não fatais em 17 (± 9) meses de 52% *versus* 92% para pacientes com viabilidade miocárdica demonstrada por PET, tratados com método clínico e de revascularização miocárdica, respectivamente[94]. Di Carli et al. demonstraram que pequenas áreas de miocárdio viável (superior a 5%) identificadas pelo PET já estratificam pacientes em subgrupo de alto risco de eventos cardíacos em um ano[88,89].

Algumas limitações dessa técnica consistem em: cerca de 10% dos pacientes com diabete melito apresentam resultados inconclusivos em razão de déficit de captação do radiotraçador; baixa precisão com imagens obtidas na primeira semana pós-infarto do miocárdio, possivelmente por resposta inflamatória.

Estudos demonstraram valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de 48 a 94% e 73 a 96%, respectivamente, para detecção de miocárdio viável, além de sensibilidade de 85 a 90% e especificidade de 75 a 80% como preditor de melhora funcional após revascularização[86,87,92-96].

Estudos de viabilidade comparativos entre PET e 201Tl SPECT demonstraram concordância de resultados em 80% dos casos. Em relação ao ^{99m}Tc-sestamibi SPECT, a concordância de resultados foi de apenas 42% em estudo de Arrighi et al.[97]

Quando comparado ao ecocardiograma de estresse com dobutamina, o PET demonstrou viabilidade em 97% dos segmentos que apresentaram melhora funcional após infusão de dobutamina, enquanto apenas 29 a 57% dos segmentos viáveis ao PET demonstraram melhora com dobutamina ao ecocardiograma, como relatado por Sawada et al.[98]

Gálio-67

O gálio-67 age como um análogo do ferro. Uma vez injetado na circulação sanguínea na forma de citrato, ele se liga aos sítios livres da transferrina. Alguns autores ainda valorizam sua ligação aos leucócitos, mas com certeza é um mecanismo de ação de valor bem menor[99]. O complexo gálio-transferrina circulante se acumula em inflamações devidas à alteração do espaço capilar e ao aumento dos espaços endoteliais fixando-se às proteínas dos tecidos, lactoferrinas e siderófilos de baixo peso molecular. Também encontramos linfócitos e macrófagos ligados ao complexo.

Aplicações clínicas

Miocardite

Miocardite é uma doença caracterizada pela presença de inflamação focal ou difusa no miocárdio. Pode ser causada por infecção, estado de hipersensibilidade, radiação, venenos, agentes físicos e drogas[99,100]. As formas clínicas são as miocardites aguda, subaguda e crônica. Enquanto na Europa e nos Estados Unidos a causa mais comum é a infecção por vírus, no Brasil há, além das viroses, grande incidência da doença de Chagas e da febre reumática.

Essa doença tem um diagnóstico difícil, porque sua apresentação clínica varia da forma assintomática até os quadros fatais com insuficiência cardíaca de rápida evolução. Em geral, a ICC é a principal manifestação da miocardite, apresentando-se sob a forma de cardiomiopatia dilatada. Pode ser aguda, logo após uma doença viral com grave disfunção ventricular, ou lenta e progressiva, com declínio gradual da função cardíaca[101,102]. Disfunção diastólica ventricular pode ainda ser a única manifestação da miocardite.

A medicina nuclear pode ser útil na avaliação funcional e prognóstica por meio da ventriculografia radioisotópica, que também pode avaliar resultados terapêuticos. Entretanto, esse teste não diferencia a miocardite de uma cardiomiopatia idiopática, cujo tratamento está praticamente restrito aos utilizados em ICC.

A miocardite linfocitária é a mais frequente e seu padrão histológico está associado a infecções virais das quais o enterovírus Coxsackie B é o agente etiológico mais comum. Acredita-se que de 2 a 5% da população que adquire uma infecção viral poderá apresentar algum grau de envolvimento cardíaco.

O gálio-67, por ser um agente marcador de tecido inflamado, pode ser utilizado para o diagnóstico de ativi-

dade inflamatória no miocárdio. Diante da suspeita de miocardite ou cardite de uma forma geral, o gálio-67 pode ser muito útil, não só no diagnóstico, mas também no acompanhamento terapêutico.

Vários centros, incluindo o InCor-HCFMUSP, utilizam gálio-67 no diagnóstico e acompanhamento de pacientes com suspeita de miocardite[103]. O'Connell et al. estudaram 68 pacientes consecutivos com cardiomiopatia dilatada utilizando gálio-67 e biópsia endomiocárdica (BEM) como padrão de referência[104]. Dos pacientes que tiveram BEM positiva, 87% também tiveram suas cintilografias com gálio-67 positivas e apenas 14% das BEM negativas ($p < 0{,}001$). A incidência de miocardite e cintilografia com gálio-67 negativa foi de apenas 1,8% (1/57). Concluiu ainda que a cintilografia seriada pode diminuir sensivelmente o número de biópsias em pacientes com miocardite comprovada. Conclusão semelhante foi a de Wakafuji et al.[105], em estudo de pacientes com miocardite aguda e BEM, no qual identificou pacientes em atividade inflamatória no miocárdio e eliminou a necessidade de biópsias em série. Camargo et al.[106], do InCor-HC-FMUSP, estudaram 44 pacientes, entre 10 meses e 15 anos, portadores de cardiomiopatia dilatada. Aliado a BEM, comprovaram 87% de sensibilidade e 81% de especificidade. Nesse trabalho, no qual as crianças eram submetidas a imunossupressão, perceberam que a maioria das cintilografias negativas correspondiam a BEM com atividades inflamatórias discretas. Porém, aquelas com atividade moderada ou intensa, nas quais está indicada a imunossupressão, a correlação entre os exames era muito alta.

Cardiomiopatia chagásica

A doença de Chagas, no Brasil, atinge 8 milhões de habitantes em fase de vida socialmente ativa e, portanto, merece estudos especiais com diagnóstico precoce. Embora seja uma doença endêmica na América Latina, no Brasil o porcentual com tropismo cardíaco é muito alto.

A cardiomiopatia chagásica apresenta infiltrado inflamatório difuso em graus variados e, portanto, se comporta como uma miocardite crônica. Bocchi et al.[107] estudaram, no InCor-HC-FMUSP, pacientes chagásicos pareados com portadores de cardiomiopatia idiopática, em graus variados de ICC segundo a NYHA, com ressonância magnética, gálio-67 e BEM. O processo inflamatório foi diagnosticado pelo gálio-67 em 80% dos casos[107]. Os pacientes com atividade inflamatória miocárdica são os que em maior grau deverão ter suas atividades sociais diminuídas pela ICC e são de pior prognóstico.

Sarcoidose

Sarcoidose é uma doença granulomatosa rara, de etiologia desconhecida e que pode afetar qualquer órgão, inclusive o coração. Embora incomum, tem amplo espectro de manifestações clínicas e é potencialmente fatal. Mesmo com os mais modernos avanços nos diagnósticos cardiológicos, sarcoidose cardíaca ainda é de difícil diagnóstico por conta de sua progressão subclínica. Mesmo a biópsia endomiocárdica tem baixa sensibilidade (20 a 30%), além de outras patologias não granulomatosas que são flagradas com frequência. A incidência de alterações ao ECG é da ordem de 22%, quando comparados a pacientes sadios com as mesmas características antropomórficas (17%; $p < 0{,}025$).

Pacientes com taquicardia ventricular têm mais positividade à cintilografia com gálio-67 quando comparados aos sem arritmias (71,4 % × 14,3%). Quando tratados com corticosteroide, 83% normalizaram o estudo.

Cardite reumática

A febre reumática é uma doença autoimune desencadeada por cepas reumatogênicas do agente bacteriano Streptococcus em indivíduos suscetíveis. A cardite constitui o componente mais importante da doença e a febre reumática é ainda considerada a única causa de doença valvar adquirida. Ela pode ser aguda ou crônica e ocorre em cerca de 30 a 60% dos pacientes, dependendo da frequência e da intensidade do envolvimento cardíaco durante a fase aguda[108].

Tem sido identificado um renovado interesse com respeito aos fatores epidemiológicos e fisiopatológicos na febre reumática, sendo descrito um número crescente de casos em países desenvolvidos. Por outro lado, a fase aguda da febre reumática continua sendo um problema atual de saúde pública em crianças de países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, incluindo o Brasil. Nesses países, reconhece-se uma evolução mais frequente para a forma grave de cardite, com maior incidência de ICC e óbito por doença cardiovascular.

Atualmente, a doença é diagnosticada empregando-se os critérios de Jones, nos quais a cardite é descrita como a principal manifestação[108]. Outro fator a ser considerado é que o diagnóstico de cardite constitui fator prognóstico dos mais importantes na fase aguda da febre reumática. Entretanto, testes utilizados na rotina clínica para monitorização de pacientes com febre reumática em fase aguda mostram baixa sensibilidade na detecção da doença cardíaca. Em geral, o diagnóstico é baseado no critério clínico, na maioria das vezes derivado dos sintomas e sinais de insuficiência cardíaca. Achados laboratoriais, eletrocardiográficos e radiográficos são, por vezes, inespecíficos.

Entre os métodos isotópicos, a cintilografia com citrato de gálio-67 tem sido empregada no diagnóstico de diversos processos inflamatórios ou infecciosos em atividade, incluindo processos que se caracterizam pelo comprometimento cardíaco primário[109]. Contudo, poucos grupos têm investigado o valor desse método em comparação aos métodos de avaliação utilizados na rotina clínica.

Um trabalho realizado em nosso meio por Soares et al.[110] incluiu pacientes em fase aguda da febre reumática que apresentavam cardite por critério clínico e febre reumática aguda pelo critério de Jones.

Trinta e seis pacientes com febre reumática aguda submeteram-se a cintilografia cardíaca com gálio-67 e biópsia endomiocárdica (fase I). Deles, 9 reportavam como primeiro episódio e 27 com episódio recorrente. As idades variavam entre 4 e 20 anos (10,8 ≠ 4 anos), sendo 18 do sexo masculino. O diagnóstico clínico de cardite baseou-se nos sintomas e sinais clínicos de ICC (dispneia, palpitação, edema, cansaço e sopros). Além disso, todos os pacientes apresentavam sorologia confirmatória para a fase aguda incluindo hemograma, taxa de hemossedimentação, proteína C-reativa e teste de anti-estreptolisina O. Radiografia de tórax, eletrocardiograma basal e ecocardiograma foram obtidos em todos os pacientes e a maioria mostrou achados consistentes com o diagnóstico clínico.

Com o objetivo de realizar avaliação longitudinal, 19 pacientes foram selecionados de forma aleatória para realizar cintilografia com gálio-67 de controle em intervalo de tempo que variou de 3 a 10 meses (média = 4,6 meses) após o evento agudo (fase II). Critérios clínicos e laboratoriais foram utilizados para caracterizar a ausência de atividade de doença reumática.

A cintilografia com gálio-67 foi considerada negativa quando não se identificava qualquer grau de captação em projeção cardíaca. O exame foi considerado positivo quando se identificava captação em projeção cardíaca.

Utilizou-se critério semiquantitativo e o grau discreto (+) foi considerado quando a captação cardíaca foi inferior a captação em costelas, moderada (++) quando a captação cardíaca foi maior que nas costelas, e severa (+++) quando a captação cardíaca foi superior à observada em esterno.

Na fase I do estudo foram obtidos de 3 a 4 fragmentos do septo interventricular direito em 30 pacientes, e em 6 pacientes as amostras foram obtidas durante o ato operatório. Os achados histológicos foram classificados como:

1. Normal ou reação linfo-histiocítica inespecífica = negativo.
2. Miocardite linfocítica discreta, caracterizada por infiltrado linfocítico focal, miocitólise com dano miocárdico.
3. Cardite reumática ativa, caracterizada pela presença dos nódulos de Aschoff no miocárdio ou na válvula mitral.

As classificações 2 ou 3 foram consideradas indicativas de cardite em atividade.

A cintilografia com gálio-67 foi positiva para processo inflamatório cardíaco ativo em 31 pacientes (86,1%). Destes, 16 apresentaram escore discreto de captação (+); 13, escore moderado (++); e 2 apenas, escore severo (+++). Cinco pacientes mostraram resultado cintilográfico negativo.

A biópsia endomiocárdica foi negativa em 11 pacientes, e positiva em 25. A Tabela 2 mostra a correlação entre a cintilografia com gálio-67 e a biópsia endomiocárdica (BM) na fase aguda.

Tabela 2. Correlação entre cintilografia cardíaca com gálio-67 e biópsia endomiocárdica na fase aguda

	BM positiva	BM negativa	Total
Ga-67 positivo	25	6	31
Ga-67 negativo	0	5	5
Total	25	11	36

BM: biópsia endomiocárdica; Ga-67: cintilografia cardíaca com gálio-67.

Concordância entre os resultados da cintilografia e da biópsia endomiocárdica foi observada em 84,3% dos pacientes. É importante mencionar que os casos de discordância entre ambos os testes incluíram apenas casos com cintilografia positiva e biópsia negativa. Portanto, não foram identificados resultados falsos-negativos com o emprego da cintilografia.

Dezenove pacientes foram examinados novamente com intervalo de 3 a 10 meses após o evento agudo da febre reumática. Como mencionado anteriormente, a ausência de atividade da doença foi determinada por critérios clínicos e laboratoriais. A cintilografia cardíaca com gálio-67 foi negativa em 14 pacientes (73,7%) e positiva em 5 pacientes (26,3%) e, destes, 4 apresentaram grau discreto de captação cardíaca (+) e apenas 1 apresentou grau moderado (++). A biópsia endomiocárdica foi negativa em 18 pacientes (94,7%) e positiva em apenas 1 (5,3%). A Tabela 3 mostra a correlação entre cintilografia e biópsia endomiocárdica na fase crônica da febre reumática.

Concordância entre a cintilografia e a biópsia endomiocárdica foi observada em 79% dos pacientes. Todos os casos considerados negativos à cintilografia foram igualmente negativos à biópsia endomiocárdica.

Os mecanismos de detecção da inflamação cardíaca pela cintilografia e pela biópsia endomiocárdica são diferentes. Essa diferença, associada a erros de amostragem tecidual pela biópsia endomiocárdica, poderia em parte explicar os resultados discordantes obtidos com ambos os métodos. Essa hipótese pode ser sustentada com o acompanhamento dos pacientes que apresentaram cintilografia com gálio-67 positiva e biópsia endomiocárdica negativa na fase aguda da febre reumática. Nesses pacientes foi observado que a cintilografia com gálio-67 se mostrou negativa no acompanhamento, mostrando, assim, padrão de imagem completamente diferente da fase aguda e demonstrando regressão da atividade inflamatória, enquanto fatores histológicos permaneceram inalte-

Tabela 3. Correlação entre cintilografia cardíaca com gálio-67 e biópsia endomiocárdica na fase crônica

	BM positiva	BM negativa	Total
Ga-67 positivo	1	4	5
Ga-67 negativo	0	14	14
Total	1	18	19

BM: biópsia endomiocárdica; Ga-67: cintilografia cardíaca com gálio-67.

rados (negativos em ambas as fases da doença). Por outra perspectiva, esses achados poderiam representar um resultado falso-negativo da análise histológica, seja por erro de amostragem ou por insuficiência de substrato inflamatório que permitisse qualificar como cardite ativa.

Outro aspecto importante a ser considerado é o achado de cintilografia com gálio-67 positiva na fase crônica da doença (26,3% dos pacientes), apesar das avaliações clínica e laboratorial se mostrarem negativas. Esses achados poderiam sugerir a possibilidade de existir inflamação de pequeno grau sem que haja manifestação clínica ou expressão laboratorial. Contudo, a possibilidade de falso-positivo da cintilografia não pode ser completamente excluída, uma vez que interpretações de graus discretos de comprometimento são subjetivas e sujeitas a erros de avaliação. Nem sempre o limiar de inflamação tecidual correlaciona-se com o limiar de detecção de atividade inflamatória pela cintilografia com gálio-67. Igualmente, a expansão de pool sanguíneo também poderia levar a falsas interpretações da cintilografia com gálio-67.

Em conclusão, apesar de existir muito pouca evidência na literatura especializada, os poucos trabalhos realizados em nosso meio permitem sugerir a cintilografia como um instrumento diagnóstico alternativo para confirmar e principalmente afastar comprometimento inflamatório cardíaco nas fases aguda e crônica da febre reumática. Do ponto de vista prático, um dos aspectos mais relevantes é o alto valor de predição negativo obtido com a experiência nacional, e isso poderia ser de valia em situações em que existe incongruência entre os achados clínicos e laboratoriais.

Transplante cardíaco

O grande problema do transplante cardíaco continua sendo a rejeição aguda, apesar de o uso da ciclosporina ter abrandado essa questão de forma significativa. Graças à abordagem atual, o transplante cardíaco oferece menos problemas de rejeição e o paciente pode ser mais bem controlado.

Inicialmente, a rejeição causa cardite com infiltrado linfomonocitário, edema e agressão nos miócitos. Esse quadro é semelhante à miocardite descrita anteriormente, considerando-se que o agente etiológico é a resposta imunológica do paciente.

Após o transplante, no primeiro ano, o paciente sofre uma série de biópsias endomiocárdicas, independentemente de apresentar sintomas de rejeição. Inicialmente, eram 25 biópsias durante o primeiro ano. Com o tempo, aumentou-se o intervalo entre as biópsias. Nessa fase, muitas biópsias endomiocárdicas podem ser evitadas por meio da cintilografia miocárdica com citrato de gálio-67, conforme a descrição de seu mecanismo de ação na presença de "inflamação" causada pela rejeição aguda.

Meneghetti et al. realizaram um trabalho com 46 cintilografias miocárdicas e biópsias endomiocárdicas num grupo de indivíduos submetidos ao transplante cardíaco[111]. Ambos os resultados eram obtidos no mesmo dia, 48 horas após a injeção de citrato de gálio-67. A captação cardíaca foi classificada em negativa, discreta, moderada e importante, de acordo com a concentração do marcador nas costelas. As biópsias tiveram a mesma gradação, exceto pelo acréscimo de rejeição em resolução e reação inespecífica. Não foram encontradas biópsias negativas em cintilografias com captação moderada (precisa de pulsoterapia). Também não foram encontradas biópsias de grau moderado ou importante para rejeição aguda em cintilografias negativas. Os pacientes que necessitaram de pulsoterapia diminuíram o grau de captação de gálio-67, correlacionando-se com processos em resolução. Desde então, o InCor-HCFMUSP diminuiu de forma importante o número de biópsias no acompanhamento de pacientes transplantados.

Metaiodobenzilguanidina

As inervações simpática e parassimpática do coração regulam a função miocárdica, a frequência cardíaca e o fluxo sanguíneo miocárdico em indivíduos normais e em portadores de doença cardíaca. Entre essas destacam-se as síndromes isquêmicas, a insuficiência cardíaca, a morte súbita e o diabete. A metaiodobenzilguanidina (MIBG) é um análogo da guanetidina, um falso neurotransmissor, que é captado pelos neurônios adrenérgicos em semelhança à norepinefrina, mas que não participa do metabolismo intracelular.

Vários análogos da guanetidina foram testados para se obter imagens de tumores da linhagem neuro-ectodémica, e um dos melhores foi a MIBG, que apresentava captação mais rápida, baixa radiação de fundo e alta captação pelas células cromafins. Logo se verificou que esse análogo era rapidamente captado pelas terminações nervosas simpáticas cardíacas.

A sua localização no músculo cardíaco é dependente dos mecanismos de recaptação da norepinefrina, com entrada do agente nas vesículas de estocagem nas terminações nervosas pré-sináptica e nas células da medula adrenal. O que reforça essa teoria é a redução da captação quando, de forma prévia, administra-se reserpina, desmetilimipramina ou antidepressivos tricíclicos. Bloqueadores alfa e beta não interferem na sua captação.

A captação da MIBG pelo músculo cardíaco se faz por um mecanismo neuronal de alta afinidade (*uptake*-1 ou *reuptake*) e não neuronal de baixa atividade (*uptake*-2). O fato do efluxo da MIBG do compartimento não neuronal ser rápido em relação ao neuronal facilita a avaliação da distribuição autonômica cardíaca, podendo ser utilizada enquanto exame clínico. A MIBG não é metabolizada pela MAO nem pela COMT. Sua captação é maior nas áreas de inervação normal e menor nas áreas de denervação anatômica ou funcional. Por apresentar as características descritas, a MIBG vem sendo utilizada na avaliação *in vivo* do papel do sistema nervoso simpático cardíaco em condições fisiológicas e fisiopatológicas. Tais imagens representam a densidade dos receptores e o tônus simpático.

A MIBG pode ser marcada com iodo-123 e iodo-131 para efeito de imagens cintilográficas. Quando marcada com iodo-131, radioisótopo beta e gama emissor de média energia, meia-vida de 8 dias, a dose administrada ao paciente deve ser baixa para que ele não seja exposto a uma dosimetria alta. O paciente deve receber iodo frio, na forma de iodeto, para bloquear a tireoide. As imagens são planares e podem ser semiquantificadas quando relacionadas ao pulmão e ao mediastino.

Quando a MIBG é marcada com iodo-123, emissor gama puro de baixa energia, as doses podem ser maiores, com meia-vida de 13 horas; bloqueia-se também a tireoide e as cintilografias são obtidas na forma tomográfica, com o objetivo de ver a biodistribuição cardíaca e, se necessário, também quantificar de forma relativa.

As imagens tomográficas sofrem atenuação, prejudicando a análise da parede inferior do ventrículo esquerdo. Trabalhos recentes mostram que a correção de atenuação corrige esse problema principalmente com máquinas híbridas SPECT-CT, nas quais a correção é feita por retroprojeção filtrada ou interativa com raio X do CT com energia próxima do iodo-123.

Aplicações clínicas

MIBG na doença cardíaca isquêmica

As fibras simpáticas estão distribuídas da base até o ápice do coração e penetram do epicárdio para o endocárdio paralelo aos vasos coronários. As fibras parassimpáticas são em número muito menor e penetram do endocárdio para a superfície do epicárdio.

Quando há infarto sem onda Q, a denervação corresponde à zona do infarto, enquanto nos eventos com onda Q a área denervada é maior que a do infarto. A denervação ocorre por necrose das fibras, mas essas também se alteram temporariamente pela isquemia. Na vigência de isquemia, porém, com recuperação da perfusão podemos verificar denervação transitória nessas áreas. Isso significa que os miócitos são menos sensíveis à isquemia que as fibras nervosas. A área denervada é hipersensível a catecolaminas e isso pode explicar o aumento de arritmias nos eventos agudos.

Diabete melito

Pacientes portadores de alteração no teste de tolerância à glicose ainda em estado pré-diabético já mostram alteração na captação de MIBG, que reflete denervação regional ou difusa em estágio já patológico. O grau de anormalidade da inervação simpática cardíaca pode ser correlacionado com graus elevados de citoquinas e pode ser considerado como índice precoce de processo aterosclerótico nesses pacientes.

Quando há presença de diabete melito com neuropatia autonômica, as taxas de morbidade e mortalidade aumentam. Os principais efeitos são hipotensão postural, taquicardia de repouso, alteração na regulação do fluxo sanguíneo miocárdico, disfunção ventricular e isquemia silenciosa. Pacientes com neuropatia autonômica diabética apresentam maiores alterações na cintilografia com MIBG, mesmo na ausência de aterosclerose coronária. Por outro lado, melhora no controle da glicemia resulta em restauração da inervação simpática observada por imagens com MIBG.

Isquemia silenciosa é mais comum em pacientes diabéticos e está associada com morte súbita. Tem sido postulado que pacientes com diabete sofrem interrupção dos sensores aferentes e eferentes das fibras cardíacas nervosas, o que pode levar a perda da percepção da dor. Não foram demonstradas diferenças entre cintilografia de perfusão miocárdica e de MIBG em pacientes com diabete com ou sem isquemia silenciosa.

Insuficiência cardíaca congestiva e cardiomiopatia

Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva têm evidências de aumento da ativação do sistema nervoso simpático manifestado pelo elevado nível de norepinefrina circulante. Também mostram evidências de alteração da função cardíaca simpática. Uma das formas de medir a função nervosa simpática do coração é avaliar a capacidade dos nervos terminais em captar catecolaminas pelo mecanismo *uptake*-1. Essa avaliação pode ser feita de forma não invasiva com MIBG, medindo a relação da captação cardíaca com a captação do mediastino (C/M). Essa relação declina com a progressão da ICC. Por isso, quanto maior a redução, pior o prognóstico. Além disso, essas anormalidades correlacionam-se com a FEVE, classe funcional (NYHA) e grau de alterações histopatológicas.

A cintilografia cardíaca com MIBG na ICC mostra-se com alterações difusas, diferentemente da doença isquêmica. O grau de anormalidade da relação C/M mostrou ser um preditor independente de mortalidade e melhor que FEVE, volumes ventriculares e classe funcional, mas ocorre reinervação com o decorrer do tempo.

Na doença de Chagas, há alteração da inervação simpática, que pode ser observada pela cintilografia com MIBG. Parte de pacientes considerados forma indeterminada mostraram hipocaptação inferior e apical. Estudos simultâneos com marcadores de perfusão miocárdica e inervação simpática mostraram defeitos de inervação maiores que os de perfusão, possibilitando que a denervação preceda a fibrose nessa doença.

A terapia de ICC com betabloqueadores melhora as taxas de morbidade e mortalidade. Durante a terapia, pode ser observado pela cintilografia com MIBG a melhora progressiva do índice C/M. A cintilografia com MIBG mostra melhora na concentração do marcador antes mesmo de melhorar a FEVE, indicando assim o valor prognóstico daqueles que responderão ao tratamento. A taxa de clareamento regional heterogênea nos pacientes tratados com beta-bloqueadores é um poderoso preditor de importantes eventos cardíacos e que é um bom parâmetro preditivo de efetividade do tratamento de pacientes com ICC.

Na ICC causada por ação tóxica de quimioterápicos, como a família da antraciclina, a alteração da função adre-

nérgica medida pelo MIBG precede a queda da FEVE, mostrando ser um instrumento sensível para monitorar cardiotoxicidade.

Em estudo de pacientes com ICC que sofreram terapia de ressincronização cardíaca foi observado que as melhores respostas quanto à classe funcional e FEVE se relacionavam àqueles com melhor resposta autonômica ao MIBG. Efeitos adversos na evolução, como morte, relacionavam-se aos que tinham relação C/M mais baixa na fase pré-cirúrgica.

Transplante cardíaco

Após o transplante cardíaco, todos os pacientes apresentam denervação possível de ser observada pelo MIBG, e que permanece até 12 meses após a cirurgia. O processo de reinervação parece começar na parede anterolateral do VE. Nessa fase, alguns pacientes voltam a ter angina e variabilidade de frequência cardíaca, corroborando esses dados. Outro marcador de inervação, a 11 hidroxi-efedrina, também mostra maior captação da região irrigada pela artéria descendente anterior. Esse estudos confirmam o importante papel na integridade da regulação do fluxo sanguíneo miocárdico.

Considerações finais

Anormalidades na atividade simpática cardíaca contribuem para a progressão de ICC e para a gênese de arritmia. Também parece ter relação com o envelhecimento natural dos indivíduos. O fato é que o sistema nervoso simpático desempenha um importante papel no entendimento da fisiopatologia da falência cardíaca, hipertrofia miocárdica, morte súbita e outras arritmias. Não menos relevante é que o MIBG pode ser importante na avaliação de resultados terapêuticos. Vários são os problemas que envolvem sua produção, além da meia-vida curta do iodo-123, mas a continuação desses estudos nos fará compreender os mecanismos fisiopatológicos de algumas cardiomiopatias.

Referências bibliográficas

1. Iskandrian AS, Verani MS. Nuclear Cardiac Imaging: principles and applications. 2. ed. Philadelphia: FA Davis; 1996, p. 242-78:2.
2. Toyota E, Koshida R, Hattan N, Chilian WM. Regulation of the coronary vasomotor tone: what we know and where we need to go. J Nucl Cardiol. 2001;8:599-605.
3. Robert FW. Validation of noninvasive studies for detecting coronary artery disease: beauty versus blood flow. J Nucl Cardiol. 1996;3part2:S1-S9.
4. Gullberg GT, Di Bella EVR, Sinusas AJ. Estimation of coronary flow reserve: can SPECT compete with other modalities? J Nucl Cardiol. 2001;8:620-5.
5. Verna E, Ceriani L, Giovanella L, Binaghi G, Garancini S. "False-positive" myocardial perfusion scintigraphy findings in patients with angiographically normal coronary arteries: insights from intravascular sonography studies. J Nucl Med. 2000;41:1935-40.
6. Glover DK, Ruiz M, Yang JY, Smith WH, Watson DD, Beller GA. Myocardial 99mTc tetrofosmin uptake during adenosine-induced vasodilatation with either a critical or mild coronary stenosis: comparison with 201Tl and regional myocardial blood flow. Circulation. 1997;96:2332-8.
7. Wackers FJ. Nuclear Cardiology series from ACC. Cur J Review. 2000;9:3.
8. Heller GV. Tracer selection with different stress modalities based on tracer kinetics. J Nucl Cardiol. 1996;3:S15-S21.
9. Hachamovitch R, Berman D, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, et al. Exercise myocardial perfusion SPECT in patient without known coronary artery disease: incremental prognostic value and use in risk stratification. Circulation. 1996;93:905-14.
10. Glover DK, Ruiz M, Edwards NC, Cunningham H, Siamanis JP, Smith WH, et al. Comparison between 201Tl and 99mTc sestamibi uptake during adenosine induced vasodilatation as a function of coronary stenosis severity. Circulation. 1995;91:813-20.
11. Dahlberg ST, Gilmore MP, Leppo JA. Interaction of technetium 99m-labeled teboroxime with red blood cells reduces the compound's extraction and increases apparent cardiac washout. J Nucl Cardiol. 1994;1:270-9.
12. Diwakar J. Technetium-99m labeled myocardial perfusion imaging agents. Sem Nucl Med. 1999;29:221-36.
13. Hyun IY, Kwan J, Park KS, Lee WH. Reproducibility of Tl-201 and Tc-99m sestamibi gated myocardial perfusion Spect measurement of myocardial function. J Nucl Cardiol. 2001;8:182-7.
14. Berman DS, Kiat H, Friedman JD, Wanf FP, van Train K, Matzer L, et al. Separate acquisition rest thallium-201/stress technetium-99m sestamibi dual-isotope myocardial perfusion single-photon emission computed tomography: a clinical validation study. J Am Coll Cardiol. 1993;22:1455-64.
15. Okada RD, Glover Sinusas AJ, Shi QX, Saltzberg MT, Vitols P, Jain D, et al. Technetium-99m-tetrofosmin to assess myocardial blood flow: experimental validation in an intact canine model of ischemia. J Nucl Med. 1994;35:664-71.
16. Higley B, Smith FW, Smith T, et al. Technetium-99m-12 bis[bis etho-xyethyl phosphino] ethane: human biodistribuition, dosimetry and safety of a new myocardial perfusion imaging agent. J Nucl Med. 1993;34:30-8.
17. Jain D, Zaret BL. Technetium 99m tetrofosmin. In: Iskandrian AE, Verani MS (ed) New Developments in Cardiac Nuclear Imaging. Armonk,: Futura; 1998; p.29-58.
18. Santos-O, Campo CD, Herman SD, Travin MI, Garber CE, Ahlberg AW, et al. Comparison of exercise dipyridamole and adenosine by use of technetium 99m sestamibi tomographic imaging. J Nucl Cardiol. 1994;1:57-64.
19. Cerqueira MD. Pharmacologic stress versus maximal-exercise stress for perfusion imaging: which, when, and why? J Nucl Cardiol. 1996;3:S10-S14.
20. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Consenso Nacional de Ergometria. Arq Bras Cardiol. 1995;65.
21. Iskandrian AS, Verani MS, Heo J. Pharmacologic stress testing: mecha-nism of action, hemodynamic responses and results in detection of coronary artery disease. J Nucl Cardiol. 1994;1:94-101.
22. Cwajg E, Mahmariam JJ, Verani MS. Tolerance and diagnostic accuracy of an abraviatte adenosine infusion for myocardial scintigraphy: a randomized, prospective study. J Nucl Cardiol. 2001;8:548-54.
23. Lee J, Chae SC, Lee K, Heo J, Iskandrian AS. Biokinetics of thallium-201 in normal subjects: comparison between adenosine, dipyridamole, dobutamine and exercise. J Nucl Med. 1994;35:664-71.
24. Leppo JA. Comparison of pharmacologic stress agent. J Nucl Cardiol. 1996;3:S22-S26.
25. Orlandi C. Pharmacology of coronary vasodilatation: a brief review. J Nucl Cardiol. 1996;3:S27-S30.
26. Cerqueira MD, Verani MS, Schwaiger M, Heo J, Iskandrian AS. Safety profile of adenosine stress perfusion imaging: results from the Adenoscan Multicenter Trial Registry. J Am Coll Cardiol. 1994;23:238-9.
27. Taillefer R, Amyot R, Turpin S, Lambert R, Pilon C, Jarry M. Comparison between dipyridamole and adenosine as pharmacologic coro-nary vasodilators in detection of coronary artery disease with thallium-201 imaging. J Nucl Cardiol. 1996;3:204-11.
28. Lette J, Tatum J, Fraser S, Miller D, Waters D, Heller G, et al. Safety of dipyridamole testing in 73,806 patients: the Multicenter Dipyridamole Safety Study. J Nucl Cardiol. 1995;2:3-18.
29. Jacobson AF, Cerqueira MD, Raisys V, Shattuc S. Serum caffeine levels after 24 hours of caffeine abstention: observations on clinical patients undergoing myocardial perfusion imaging with dipyridamole or adenosine. Eur J Nucl Med. 1994;21:23-6.
30. Verani MS. Dobutamine myocardial perfusion imaging. J Nucl Med. 1994; 35:737-9.
31. Watson DD. Quantitative SPECT techniques. Sem Nucl Med. 1999;29:192-203.
32. Germano G, Erel J, Lewin H, Kavanagh PB, Berman DS, et al. Automatic quantification of regional myocardial wall motion and thickning from gated technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. J Am Coll Cardiol. 1997;30:1360-7.
33. Garcia EV. Quantitative myocardial perfusion single-photon emission computed tomographic imaging: quo vadis? (where do we go from here?) J Nucl Cardiol. 1994;83-93.
34. 3DePuey EG. How to detect and avoid myocardial perfusion SPECT artifacts. J Nucl Med. 1994;35:699-702.
35. Germano G, Kiat H, Kavanagh PB, et al. Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion SPECT. J Nucl Med. 1995;36:2138-47.
36. King MA, Tsu BMW, Pan TS. Attenuation compensation for cardiac single-photon emission computer tomographic imaging, part I: impact of attenuation and methods of estimating attenuation maps. J Nucl Cardiol. 1995;2:513-24.
37. King MA, Tsui BMW, Pan TS, Glick SJ, Soares EJ. Attenuation compensation for cardiac single-photon emission computed tomographic imaging, part 2: attenuation compensation algorithms. J Nucl Cardiol. 1996;3:55-63.
38. Galt RJ, Cullon J, Garcia EV. Attenuation and scatter compensation in myocardial perfusion SPECT. Sem Nucl Med. 1999;29:204-20.

39. Dilsizian V, Bacharach SL, Khin MM, Smith MF. Fluorine-18-deoxiglucose SPECT and coincidence imaging of myocardial viability: clinical and technologic issues. J Nucl Cardiol. 2001;8:75-88.
40. Sandler MP, Videlefsky S, Delbeke D, Patton JA, Meyerowitz C, Martin WH, et al. Evaluation of myiocardial ischemia using a rest metabolism/stress perfusion protocol with 18FDG/99mTc-MIBI and dual isotope simultaneous acquisition SPECT. J Am Coll Cardiol. 1995;26:870-8.
41. Di Carli M, Hachamovitch R. New technology for nonivasive evaluation of coronary artery disease. Circulation. 2007;115:1464-80.
42. American Heart Association. Heart and stroke facts: 1995 statistical supplement. Dallas: American Heart Association; 1994.
43. Beller GA. Clinical nuclear cardiology. Philadelphia: WB Saunders; 1995. p.82-136.
44. Holmberg S, Serzysko W, Varnauska E. Coronary circulation during heavy exercise in control subjects and patients with coronary heart disease. Acta Med Scand. 1971;190:465-80.
45. Heiss HW, Barmeyer J, Wink K, Hell G, Cerny FJ, Keul J, et al. Studies on the regulation of myocardial blood flow in man: I. training effects on blood flow and metabolism of the healthy heart at rest and during standardized heavy exercise. Basic Res Cardiol. 1976;71:658-75.
46. Gibson RS, Watson DD. Clinical applications of myocardial perfusion scintigraphy with thallium-201. Progr Cardiol. 1983;12:67-112.
47. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A, et al. Circulation. 1989;80:87-98.
48. Mahmarian JJ, Boyce TM, Goldberg RK, Cocanougher MK, Roberts R, Verani MS. Quantitative exercise thallium-201 single photon emission computed tomography for the enhanced diagnosis of ischemic heart disease. J Am Coll Cardiol. 1990;15:318-29.
49. Van Train KF, Maddahi J, Berman DS, et al. Quantitative analysis of tomographic stress thallium-201 myocardial scintigrams: a multicenter trial. J Nucl Med. 1990;31:1168-79.
50. Maddahi J, Van Train K, Prigent F, Garcia EV, Friedman J, Ostrzega E, et al. Quantitative single photon emission computed thallium-201 tomography for detection and localization of coronary artery disease: optimization and prospective validation of a new technique. J Am Coll Cardiol. 1989;14:1689-99.
51. Beller GA. Clinical nuclear cardiology. Philadelphia: WB Saunders; 1995. p.82-136.
52. Pennel DJ. Cardiac stress. In: Murray IPC, Ell PJ (eds.). Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment, 2. ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1999. p.1369-86.
53. Bilodeau L, Theroux P, Gregoire J, Gagnon D, Arsenault A. Technetium-99m sestamibi tomography in patients with spontaneous chest pain: correlations with clinical, electrocardiographic, and angiographic findings. J Am Coll Cardiol. 1991;18:1684-91.
54. Gregoire J, Theroux P. Detection and assessment of unstable angina using myocardial perfusion imaging: comparison between technetium-99m sestamibi SPECT and 12-lead electrocardiogram. Am J Cardiol. 1990;66:42E-46E.
55. Hilton TC, Thompson RC, Williams HJ, Saylors R, Fulmer H, Stowers SA. Technetium-99m sestamibi myocardial perfusion imaging in the emergency room evaluation of chest pain. J Am Coll Cardiol. 1994; 24:1016-22.
56. Steingart R, Wesserthеil-Smoller S, Tobin JN, Wexler J, Budner N. Nuclear exercise testing and the management of coronary artery disease. J Nucl Med. 1991; 32:753-8.
57. DePuey EG, Rozanski A. Gated Tc-99m sestamibi SPECT to characterize fixed defects as infarct or artifact. J Nucl Med. 1992;33:927.
58. Berman DS, Kiat HS, Van Train KF, Germano G, Maddahi J, Friedman JD. Myocardial perfusion imaging with technetium-99m sestamibi: comparative analysis of available imaging protocols. J Nucl Med. 1994;35:681-8.
59. Milavetz JJ, Miller TD, Hodge DO, Holmes DR, Gibbons RJ. Accuracy of single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with stents in native coronary arteries. A J Cardiol. 1998;82:857-61.
60. Berman DS, Kiat H, Van Train K, Garcia E, Friedman J, Maddahi J. Technetium 99m sestamibi in assessment of chronic coronary artery disease. Semin Nucl Med. 1991;21:190-212.
61. Brown KA, Altland E, Rowen M. Prognostic value of normal technetium-99m sestamibi cardiac imaging. J Nucl Med. 1994;35:554-57.
62. Zaret BL, Wackers FJT. Nuclear cardiology. N Engl J Med. 1993;329:775-83, 855-63.
63. Zaret BL, Wackers FJT, Soufer R. Nuclear cardiology. In: Braunwald E, ed. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p.276-311.
64. Gill JB, Ruddy TD, Newell JB, Finkelstein DM, Strauss HW, Boucher CA. Prognostic importance of thallium uptake by the lungs during exercise in coronary artery disease. N Engl J Med. 1987;317:1485-9.
65. Hurwitz GA, Fox SP, Driedger AA, Willems C, Powe JE. Pulmonary uptake of sestamibi on early post-stress images: angiographic relationships, incidence and kinetics. Nucl Med Commun. 1993;14:15-22.
66. Weiss AT, Berman DS, Lew AS, Nielsen J, Potkin B, Swan HJ, et al. Transient ischemic dilation of the left ventricle on stress thallium-201 scintigraphy: a marker of severe and extensive coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 1987;9:752-9.
67. Pollock SG, Abbott RD, Boucher CA, Beller GA, Kaul S. Independent and incremental prognostic value of tests performed in hierarchical order to evaluate patients with suspected coronary artery disease: validation of models based on these tests. Circulation. 1992;85:237-48.
68. Pancholy SB, Fattah AA, Kamal AM, Ghods M, Heo J, Iskandrian AS. Independent and incremental prognostic value of exercise thallium single-photon emission computed tomographic imaging in women. J Nucl Cardiol. 1995;2:110-16.
69. Machecourt J, Longère P, Fagret D, Vanzetto G, Wolf JE, Polidori C, et al. Prognostic value of thallium-201 single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging according to extent of myocardial defect: study in 1,926 patients with follow-up at 33 months. J Am Coll Cardiol. 1994;23:1096-106.
70. Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Wang FP, et al. Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: a basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. J Am Coll Cardiol. 1995;26:639-47.
71. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, et al. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: incremental prognostic value and use in risk stratification. Circulation. 1996;93:905-14.
72. Stratmann HG, Williams GA, Wittry MD, Chaitman BR, Miller DD. Exercise technetium-99m sestamibi tomography for cardiac risk stratification of patients with stable chest pain. Circulation. 1994;89:615-22.
73. Heller GV, Herman SD, Travin MI, Baron JI, Santos-Ocampo C, McClellan JR. Independent prognostic value of intravenous dipyridamole with technetium-99m sestamibi tomographic imaging in predicting cardiac events and cardiac-related hospital admissions. J Am Coll Cardiol. 1995;26:1202-8.
74. Stratmann HG, Younis LT, Wittry MD, Amato M, Miller DD. Exercise technetium-99m myocardial tomography for the risk stratification of men with medically treated unstable angina pectoris. Am J Cardiol. 1995;76:236-40.
75. Miller DD, Stratmann HG, Shaw L, Tamesis BR, Wittry MD, Younis LT, et al. Dipyridamole technetium-99m sestamibi myocardial tomography as an independent predictor of cardiac event-free survival after acute ischemic events. J Nucl Cardiol. 1996;194;I:72-82.
76. Mahmarian JJ, Mahmarian AC, Marks GF, Pratt CM, Verani MS. Role of adenosine thallium-201 tomography for defining long-term risk in patients after acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 1995;25:1333-40.
77. Hendel RC, Chen MH, L'Italien GJ, Newell JB, Paul SD, Eagle KA, et al. Sex differences in perioperative and long-term cardiac event-free survival in vascular surgery patients: an analysis of clinical and scintigraphic variables. Circulation. 1995;91:1044-51.
78. Mangano DT, Goldman L. Preoperative assessment of patients with known or suspected coronary disease. N Engl J Med. 1995;333:1750-56.
79. Di Carli M, Czernin J, Hoh CK, Gerbaudo VH, Brunken RC, Huang SC, et al. Relation among stenosis severity, myocardial blood flow, and flow reserve in patients with coronary artery disease. Circulation. 1995;91:1944-51.
80. Beanlands RS, Muzik O, Melon P, Sutor R, Sawada S, Muller D, et al. Noninvasive quantification of regional myocardial flow reserve in patients with coronary atherosclerosis using nitrogen-13 ammonia positron emission tomography. Determination of extent of altered vascular reactivity. J Am Coll Cardiol. 1995;26:1465-75.
81. Schindler TH, Facta AD, Prior JO, Campisi R, Imbushi M, Kreissl MC, et al. PET-measured heterogeneity in longitudinal myocardial blood flow in response to sympathetic and pharmacologic stress as a non-invasive probe of epicardial vasomotor dysfunction. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2006;33:1140-9.
82. Sampson UK, Dorbala S, Limaye A, Kwong R, Di Carli MF. Diagnostic accuracy of rubidium-82 myocardial perfusion imaging with hybrid positron emission tomography/computed tomography in the detection of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2007;49:1052-8.
83. Kockle FJ, Baiard MG, Lorell BH, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclede imaging-executive summary: a report of the ACC/AHA task force on practice guidelines. J Am Coll Cardiol. 2003;42:1318-33.
84. Braunwald E, Rutherford J. Reversible ischemic left ventricular dysfunction: Evidence for the "hibernating myocardium". J Am Coll Cardiol. 1986;8:1467-70.
85. Mari Strauss WH. Detection and characterization of hibernating myocardium. Nucl Med Commun. 2002;23:311-22.
86. Beanlands RS, Ruddy TD, deKemp RA, et al. Positron emission tomography and recovery following revascularization: the importance of scar and the development of a prediction rule for the degree of recovery of left ventricular function. JACC. 2002;40:1735-43.
87. The Multicenter Posinfarction Study Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. N Engl J Med. 1983;309:331-6.
88. Di Carli MF, Asgarzadie F, Sherbert et al. Quantitative relation between myocardial viability and improvement in heart failure symptoms after revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy. Circulation. 1995;92:3436-44.
89. Di Carli MF, Hachamovitch R, Berman DS. The art and science of predicting postrevascularization improvement in left ventricular (LV) function in patients with severely depressed LV function. JACC. 2002;40:1744-7.
90. Kauffman GJ, Boyne TS, Watson DD, et al. Comparison of rest thallium-201 and rest technetium-99m sestamibi imaging for assessment of myocardial viability in patients with coronary artery disease and severe left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol. 1996;27:1592-7.
91. Brown KA. Prognostic value of myocardial perfusion imaging: State of the art and new developments. J Nucl Cardiol. 1996;3:516-37.
92. Lavine M, McGill C, Ahlberg A, Heller GV, et al. Functional assessment with electrocardiographic gated single photon emission computed tomography improves

the ability of technetium-99m sestamibi myocardial perfusion imaging to predict myocardial viability in patients undergoing revascularization. Am J Cardiol. 1999;83:1-5.
93. Lee KS, Marwick TH, Cook SA, et al. Prognosis of patients with left ventricular dysfunction, with and without viable myocardium after myocardial infarction: Relative efficacy of medical therapy and revascularization. Circulation. 1994; 90:2687-94.
94. Udelson JE, Coleman PS, Metherral J, et al. Predicting recovery of severe regional ventricular dysfunction: Comparison of rest scintigraphy with 201-Tl and 99mTc-seatamibi. Circulation. 1994;89:2552-61.
95. Eitzman D, Al-Aouar Z, Kanter HL, et al. Clinical outcome of patients with advanced coronary artery disease with advanced studies with positron emission tomography. J Am Coll Cardiol. 1992;20:559-65.
96. Pagley PR, Beller GA, Watson DD, et al. Improved outcome after coronary bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy and residual myocardial viability. Circulation. 1997;96:793-800.
97. Arrighi JA, Ng CK, Dey HM, Wackers FJ, Soufer R. Effect of left ventricular function on the assessment of myocardial viability by technetium-99m sestamibi and correlation with positron emission tomography in patients with healed myocardial infarcts or stable angina pectoris, or both. Am J Cardiol. 1997;80:1007-13.
98. Sawada S, Bapat A, Vaz D, We Kesler J, Fineberg N, Greene A, et al. Incremental value of myocardial viability for prediction of long-term prognosis in surgically revascularized patients with left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2003; 42:2099-105.
99. Sandler MP, Patton JÁ, Coleman RE, Gottschalk A, Wackers FJ, Hoffer PB. In: Diagnostic Nuclear Medicine. 3.ed. vol.2. p.1493-507.
100. Chuichi K. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death. Circulation. 1999;99:1091-100.
101. Martin AB, Webber S, Fricker FJ, Jaffe R, Demmler G, Kearney D, et al. Acute myocarditis. Rapid diagnosis by PCR in children. Circulation. 1994;90(1):330-9.
102. Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A, Schonian U, Maisch B. The european study of epidemiology and treatment of cardiac inflammatory diseases (ESETCID). First epidemiological results. Herz. 2000;25(3):279-85.
103. Alexander C, Oberhausen E. Myocardial scintigraphy. Semin Nucl Med. 1995; 25(2):195-201.
104. O'Connell JB, Henkin RE, Robinson JA, Subramanian R, Scanlon PJ, Gunnar RM. Gallium-67 imaging in patients with dilated cardiomyopathy and biopsy-provem myocarditis. Circulation. 1984;70(1):58-62.
105. Wakafuji S, Kajiya S, Hayakawa M, Goto T, Inoh T. Ga-67 myocardial scintigraphy in patients with acute myocarditis. JPN Circ J. 1987;51(12):1373-8.
106. Camargo PR, Mazzieri R, Snitcowsky R, Higuchi ML, Meneghetti JC, Soares Júnior J, et al. Correlation between gallium-67 imaging and endomyocardial biopsy in children with severe dilated cardiomyopathy. Int J Cardiol. 1990;28:293-7.
107. Bocchi EA, Kalil R, Bacal F, Higuchi L, Meneghetti JC, Belotti G, et al. Magnetic resonance imaging in chronic Chagas' disease: correlation with endomyocardial biopsy and gallium-67 cardiac uptake. Echocardiography. 1998;15(3):279-88.
108. Markowitz M. Evolution and critique of changes in the Jones criteria for the diagnosis of rheumatic fever. N Z Med J. 1998;101:392-94.
109. Calegaro JU, de Carvalho AC, Campos ER, Medeiros M, Gomes E. Gallium-67 in rheumatic fever: preliminary report. Arq Bras Cardiol. 1991;56:487-92.
110. Soares Jr J, Snitcowski R, Assis RVC, et al. Gallium-67 scintigraphy in the diagnosis and follow-up of rheumatic carditis. World J Nucl Med. 2002;1(S-1):138-9.
111. Meneghetti JC, Camargo EE, Soares Jr J, Bellotti G, Bocchi E, Higuchi ML, et al. Gallium-67 imaging in human heart transplantation: correlation with endomyocardial biopsy. J Heart Transplant. 1987;6:171-6.
112. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA, et al.; ADMIRE-HF Investigators. Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. J Am Coll Cardiol. 2010;55(20):2212-21.
113. Nishioka SA, Martinelli Filho M, Brandão SC, Giorgi MC, Vieira ML, Costa R, et al. Cardiac sympathetic activity pre and post resynchronization therapy evaluated by 123I-MIBG myocardial scintigraphy. J Nucl Cardiol. 2007;14(6):852-9.

6 Tomografia Computadorizada na Cardiologia

Walther Yoshiharu Ishikawa
José Rodrigues Parga Filho
Cesar Higa Nomura

SUMÁRIO

Introdução

A tomografia computadorizada (TC) tem um longo histórico na avaliação por imagem das doenças cardíacas, sendo inicialmente aplicada sobretudo para a investigação das afecções dos grandes vasos, como a aorta[1]. Porém, com o desenvolvimento de novas tecnologias que permitem uma aquisição de imagem mais rápida, o método passou a ter uma aplicação mais ampla. Isso incluiu o estudo anatômico e não invasivo da própria artéria coronária, hoje representando uma ferramenta fundamental no arsenal diagnóstico rotineiro das doenças cardíacas[2]. Existem duas principais modalidades de exame da TC no estudo das cardiopatias: o escore de cálcio (EC) e a angiotomografia (ATC). Embora os dois sejam exames de TC, possuem técnicas diferentes, fornecendo informações distintas, ou seja, com indicações clínicas distintas.

Considerações técnicas

O princípio básico da TC é baseado na emissão de raio X, que passa através da região anatômica a ser estudada, é parcialmente atenuada e atinge detectores contralaterais. Isso é realizado em diversos ângulos, por meio de um sistema rotativo, e a informação final processada gera imagens seccionais. Para a avaliação cardíaca, esses dados são sincronizados com o eletrocardiograma (ECG), em virtude da movimentação dessas estruturas ao longo do ciclo cardíaco. Sistemas corriqueiramente usados de TC para imagem cardíaca apresentam múltiplas colunas de detectores, geralmente com 64 fileiras ou mais. Associado a uma elevada velocidade de rotação do conjunto tubo-detector, aparelhos modernos de TC permitem a obtenção de imagens cardíacas com elevada resolução temporal. Com o resultado do avanço dos sistemas de detectores, atualmente as imagens têm também elevada resolução espacial, permitindo-se a aquisição de imagens isotrópicas com até 0,33 mm nos três eixos[3].

Para a ATC das artérias coronárias, o controle adequado da frequência cardíaca é fundamental, com o intuito de se minimizar artefatos de movimento que possam reduzir a qualidade da imagem. O ideal é que o exame seja realizado com frequência cardíaca baixa e regular, sobretudo em máquinas de gerações mais antigas. Para isso, utilizam-se rotineiramente medicações cronotrópicas negativas de efeito curto[4-6]. Nitratos sublinguais muitas vezes são usados para induzir vasodilatação coronária e melhorar a qualidade do exame[7]. Contrastes iodados intravensos também são fundamentais para a ATC, mas não são necessários para o EC. É importante reiterar que a TC é um método de diagnóstico por imagem que se baseia na utilização de radiação ionizante, com potenciais efeitos deletérios. Porém, inúmeros progressos tecnológicos recentes têm permitido a realização da TC com doses de radiação cada vez menores[8-11].

Escore de cálcio

No manejo dos indivíduos sem manifestação de doença cardiovascular, a predição de risco cardiovascular é fundamental para definir prognóstico e traçar metas de tratamento e prevenção. Essa estratificação sempre é realizada inicialmente por meio de escores clínicos. No nosso meio, os mais utilizados são o escore de risco de Framingham e o escore de risco global[12], classificando o paciente nas categorias de risco baixo, intermediário e alto. Entretanto, hoje se sabe que essa estratificação clínica mostra limitações; nem todos os indivíduos que desenvolvem doença coronária apresentam fatores de risco identificáveis[13]. Nesse contexto, a pesquisa de aterosclerose subclínica pode trazer informações adicionais para a estratificação de risco individual[14].

A calcificação na parede vascular é um fenômeno bastante específico do processo de aterosclerose, e mostra re-

lação com a carga total de placas ateroscleróticas do indivíduo[15-19]. Destaca-se também que não há relação linear entre fatores de risco clássicos para a aterosclerose e a calcificação nas artérias coronárias[14,20,21], representando dessa forma uma informação complementar, adicional e independente nessa estratificação[22-33].

Sabe-se que a TC é um método bastante preciso e reprodutível para a quantificação do cálcio depositado na parede das artérias coronárias[34,35], o EC é realizado sem o uso do meio de contraste, com um protocolo de baixa dose de radiação[36]. O método mais utilizado para essa quantificação se baseia na medida da atenuação dos raios X e na área dos depósitos cálcicos, tendo sido descrito por Agatston et al.[35] (Figura 1). O exame gera um número absoluto de escore e também valores ajustados para idade, sexo e etnia do paciente, na forma de percentis populacionais[36-41]. Atualmente recomenda-se a utilização dos valores do escore de Agatston de 100 ou percentil 75 como pontos de corte acima dos quais se considera a revisão da estratificação de risco cardiovascular[2] (Figura 2).

A principal indicação do EC é a estratificação de risco cardiovascular por meio da detecção de aterosclerose subclínica, especialmente em pacientes assintomáticos de risco intermediário[24-36,42-45], com desempenho superior a outros métodos como o índice tornozelo-braquial e a espessura mediointimal carotídea[46,47]. Estudos multicêntricos com grandes grupos de pacientes assintomáticos e metanálises já estabeleceram o EC como marcador de risco independente para eventos cardíacos, morte cardíaca e morte por todas as causas[24,25], e a ausência de calcificação coronária em pacientes assintomáticos correlaciona-se à taxa muito baixa de eventos cardíacos (< 0,1% por ano)[23,31]. Usado associado à estratificação de risco convencional pelo escore de Framingham, o EC pode alterar

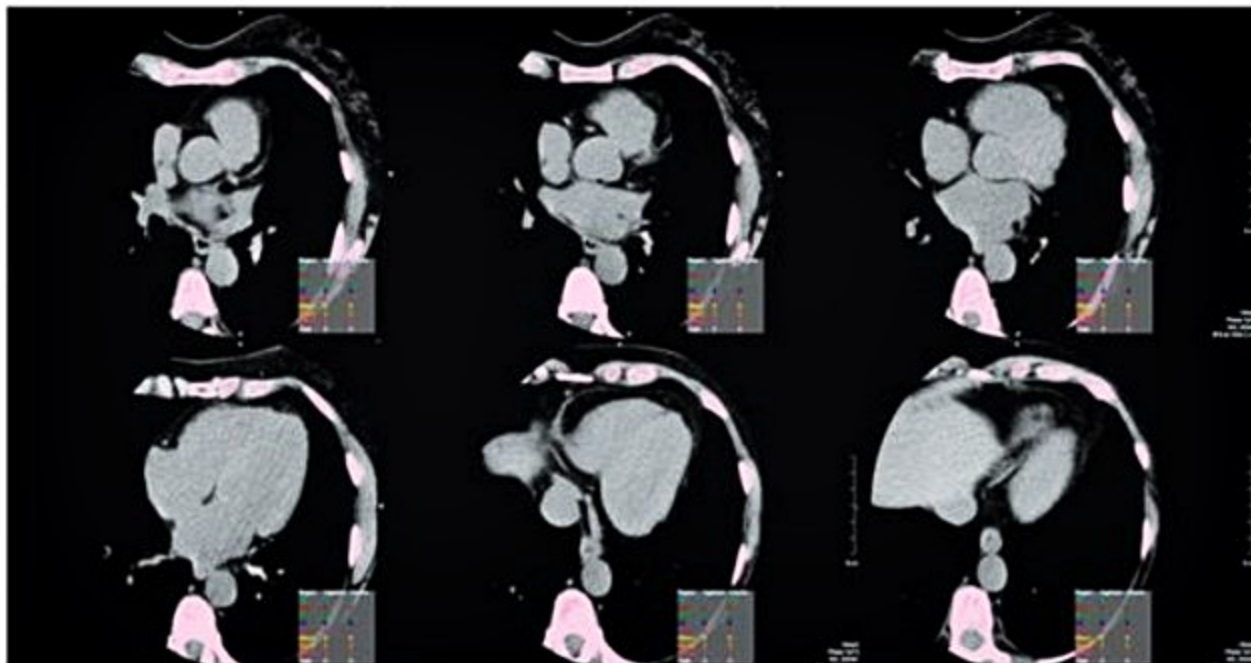



Figura 1. Escore de cálcio zero.

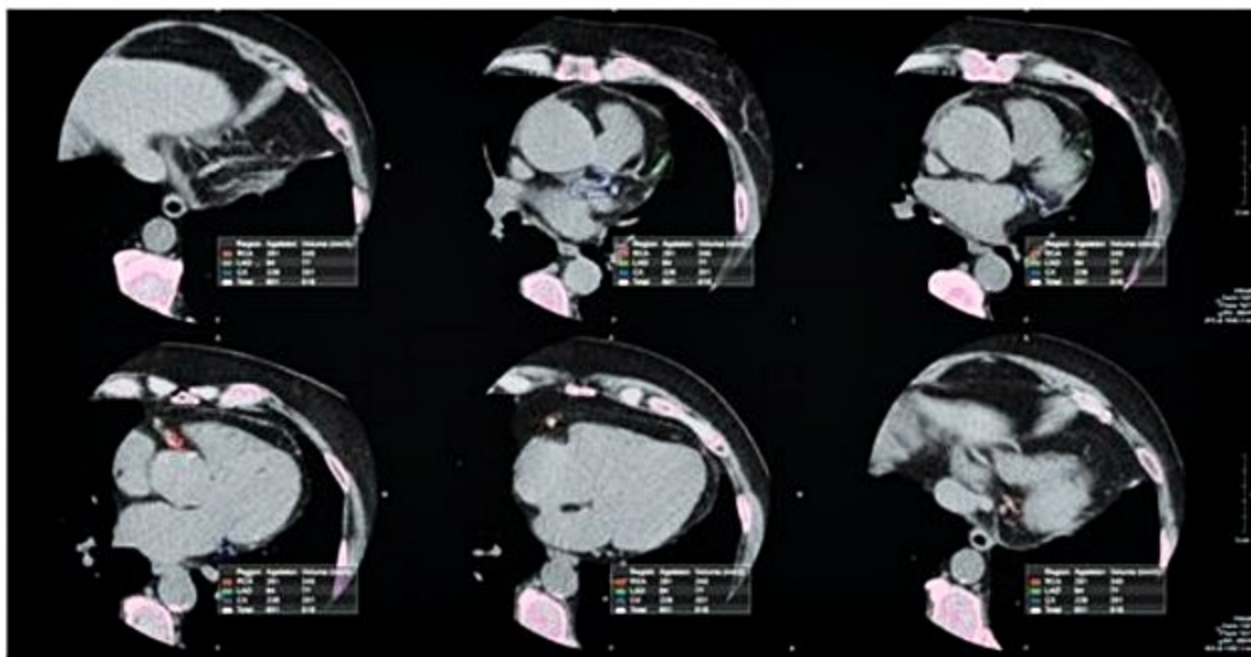



Figura 2. Escore total de cálcio elevado.

Tabela 1. Indicações para a realização do escore de cálcio coronário segundo a II Diretriz de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia e do Colégio Brasileiro de Radiologia

Indicação	Classe de recomendação	Nível de evidência
Pacientes assintomáticos de risco intermediário pelo ERF (10-20% em 10 anos) ou pelo escore de risco global (homens: 5-20%; mulheres: 5-10% em 10 anos)	I	A
Pacientes assintomáticos de baixo risco pelo ERF (< 10% em 10 anos) ou pelo escore de risco global (homens ou mulheres: < 5% em 10 anos) e com antecedente familiar de DAC precoce*	IIa	B
Pacientes diabéticos assintomáticos de baixo risco (como triagem para pesquisa de isquemia miocárdica)	IIa	B
Pacientes com suspeita de SCA de baixo risco	IIb	B
Pacientes assintomáticos de baixo risco sem antecedente familiar de DAC precoce	III	B
Pacientes assintomáticos de alto risco pelo ERF (> 20% em 10 anos) ou pelo escore de risco global (homens: > 20%; mulheres: > 10% em 10 anos) ou DAC já conhecida	III	B
Acompanhamento da evolução da calcificação coronária	III	B
Pacientes sintomáticos	III	B

ERF: escore de risco de Framingham; DAC: doença arterial coronária; SCA: síndrome coronária aguda.
* Parentes de primeiro grau, homens com idade < 55 anos e mulheres com idade < 65 anos.

a classificação de pacientes em todas as faixas de risco, destacando-se aqueles de risco intermediário, e de baixo risco com histórico familiar de doença aterosclerótica coronária precoce, podendo alterar a conduta clínica[42-49]. Outra população que se beneficia do EC é a de pacientes diabéticos de baixo risco[42,48].

Diversos trabalhos também procuraram estabelecer a correlação entre o EC e a presença de redução luminal coronária. Embora haja relação entre o EC e a probabilidade de existência de estenoses significativas, o EC mostrou uma especificidade e valor preditivo positivo muito baixo para essa detecção[50,51]. A ausência de calcificação coronária traduz uma baixa probabilidade de estenose coronária, sobretudo em pacientes assintomáticos, mas a presença de calcificação não significa necessariamente a existência de estenose luminal[24,31]. O fato de o EC prever eventos se baseia na relação com a carga aterosclerótica total, e não na identificação de lesões vulneráveis e/ou obstrutivas.

Por outro lado, trabalhos demonstraram que o EC e os testes de isquemia fornecem informações distintas sobre a extensão e a gravidade da doença coronária, e seu uso combinado tem o potencial de acrescentar benefício na estratificação de risco em pacientes assintomáticos. A presença de calcificação coronária é um importante preditor independente de isquemia miocárdica[52-54], e o EC e a cintilografia de perfusão miocárdica são fatores prognósticos independentes e aditivos para eventos coronários. Assim, mesmo em pacientes com teste isquêmico normal, o EC identifica subgrupos com risco elevado de eventos cardíacos[55]. Da mesma forma, a ausência de calcificação coronária também corresponde a uma baixa probabilidade de isquemia miocárdica demonstrada por testes funcionais[24-41,53-55]. Mais ainda, esses pacientes apresentam um excelente prognóstico independente da presença ou não de isquemia[56]. Por esse motivo, recentes diretrizes americanas e europeias adotam a estratégia de utilizar o EC como primeiro passo na avaliação de pacientes assintomáticos, com o objetivo de selecionar candidatos à posterior avaliação por testes de isquemia, contraindicando esses estudos em indivíduos com EC baixo[42,57-59].

Angiotomografia de artérias coronárias

Com o vertiginoso desenvolvimento tecnológico da TC nas últimas décadas, a aplicação da ATC de artérias coronárias tem sido expandida cada vez mais, causando uma revolução na investigação por imagem das doenças cardíacas. A ATC abriu a possibilidade de obter informações bastante acuradas sobre a anatomia coronária de forma não invasiva, segura e rápida[60-62] (Figura 3). Dezenas de

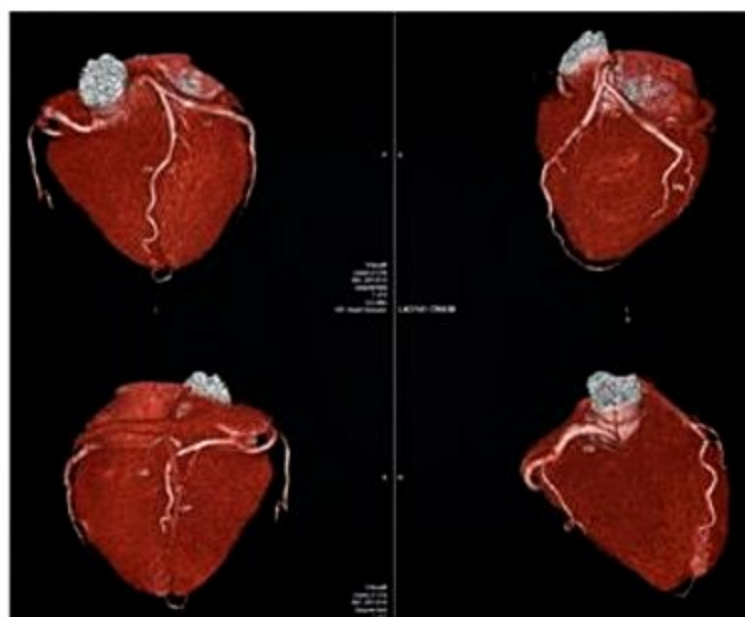



Figura 3. Angiotomografia de coronárias mostrando a anatomia tridimensional. Reconstruções tridimensionais.
CD: artéria coronária direita; Cx: artéria circunflexa; DA: artéria descendente anterior; Dg: ramo diagonal; DP: ramo descendente posterior; Mg: ramo marginal; TCE: tronco de coronária esquerda; VP: ramo ventricular posterior.

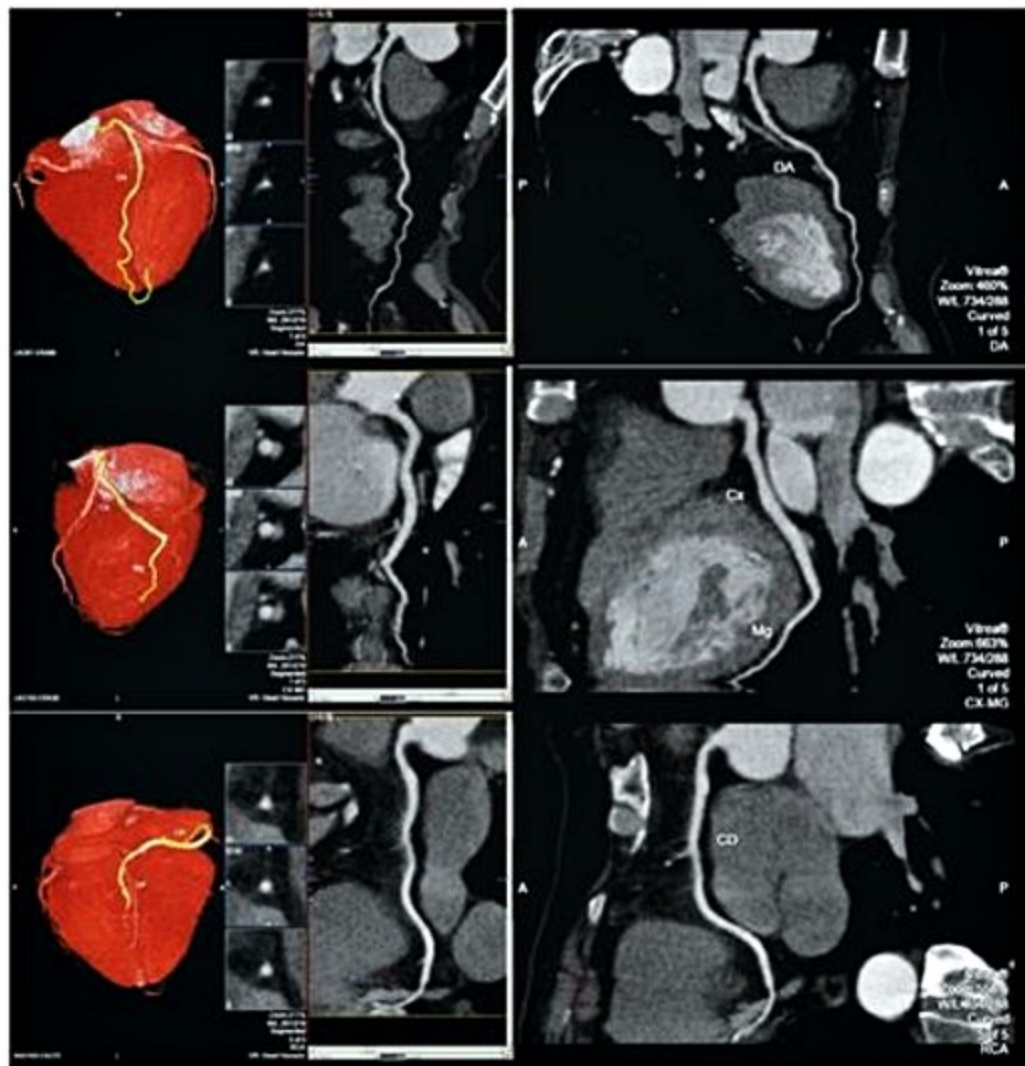



Figura 4. Angiotomografia de coronárias mostrando a anatomia tridimensional e a reformatação curva de cada artéria.
CD: artéria coronária direita; Cx: artéria circunflexa; DP: ramo descendente posterior; DA: artéria descendente anterior; Mg: ramo marginal.

estudos e *trials* multicêntricos já demonstraram a elevada capacidade diagnóstica da ATC com 64 colunas de detectores em comparação com o cateterismo cardíaco, destacando-se seu elevado valor preditivo negativo (96 a 100%), ou seja, seu bom desempenho na exclusão de DAC, além de elevada acurácia (> 90%)[60,61,63-66] (Figuras 4, 5, 6 e 7).

Outras pesquisas já avaliaram também o valor prognóstico da ATC, demonstrando que não somente a presença e extensão de estenoses coronárias significativas, mas também a de aterosclerose não obstrutiva foram fatores preditores independentes de maior mortalidade geral e cardiovascular[67-70]. Assim como o EC, as informações anatômicas fornecidas pela ATC avaliam parâmetros diferentes dos testes de isquemia, com papel prognóstico complementar, tanto em pacientes assintomáticos, quanto em indivíduos com dor torácica[71-82]. Inclusive, alguns trabalhos demonstram um valor prognóstico independente e adicional em relação ao próprio EC[83].

Um cenário clínico que tem ganhado bastante destaque em relação a aplicações da ATC é a da dor torácica aguda. Há muitos estudos multicêntricos e prospectivos recentes avaliando seu uso em pacientes com suspeita de síndrome coronária aguda (SCA) com probabilidade pré-teste baixa a intermediária, ECG não diagnóstico e marcadores de necrose miocárdica negativos[84-86], embasando

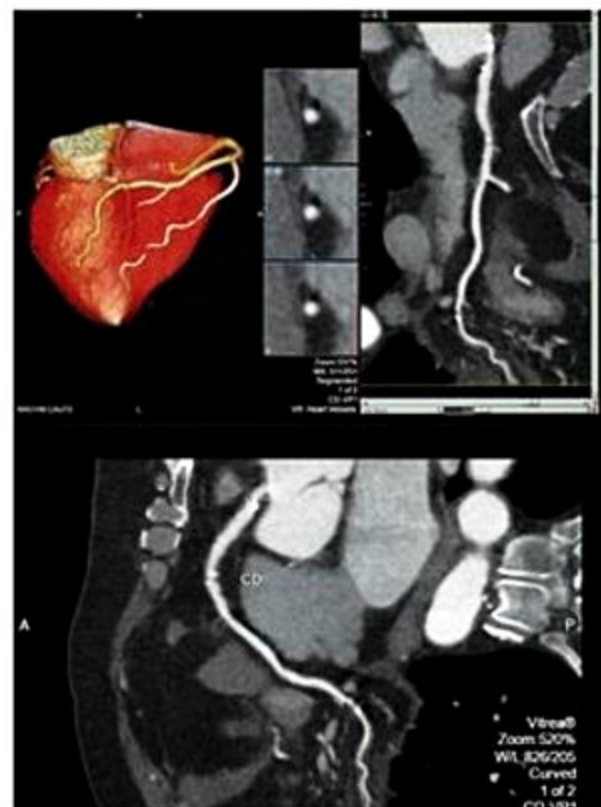



Figura 5. Angiotomografia de coronárias mostrando a presença de placas ateromatosas não calcificadas, parcialmente calcificadas e calcificadas.
CD: artéria coronária direita; VP: ramo ventricular posterior.

Figura 6. Angiotomografia de coronárias mostrando obstrução significativa. Reformatação curva da artéria descendente anterior com obstrução significativa e estudo angiográfico invasivo.
DA: artéria descendente anterior.

Figura 7. Angiotomografia de coronárias mostrando obstrução discreta. Reformatação curva da artéria descendente anterior com placa segmentar não calcificada e obstrução discreta.
DA: artéria descendente anterior.

sua indicação nas principais diretrizes nacionais e internacionais[87-90]. Com essa estratégia, pode-se também reduzir a taxa e a duração da internação hospitalar e, provavelmente, os custos[84,86,91].

A avaliação de *stents* pela ATC é mais controversa, visto que sua composição metálica causa artefatos que podem impedir a sua avaliação. *Stents* implantados em segmentos coronários proximais e de maior diâmetro (> 3 mm) geralmente são bem avaliados[87,92,93] (Figura 8). Nos indivíduos submetidos à revascularização miocárdica cirúrgica, a ATC avalia adequadamente os enxertos, mas é limitada no estudo do leito nativo[65,94-96] (Figuras 9 e 10).

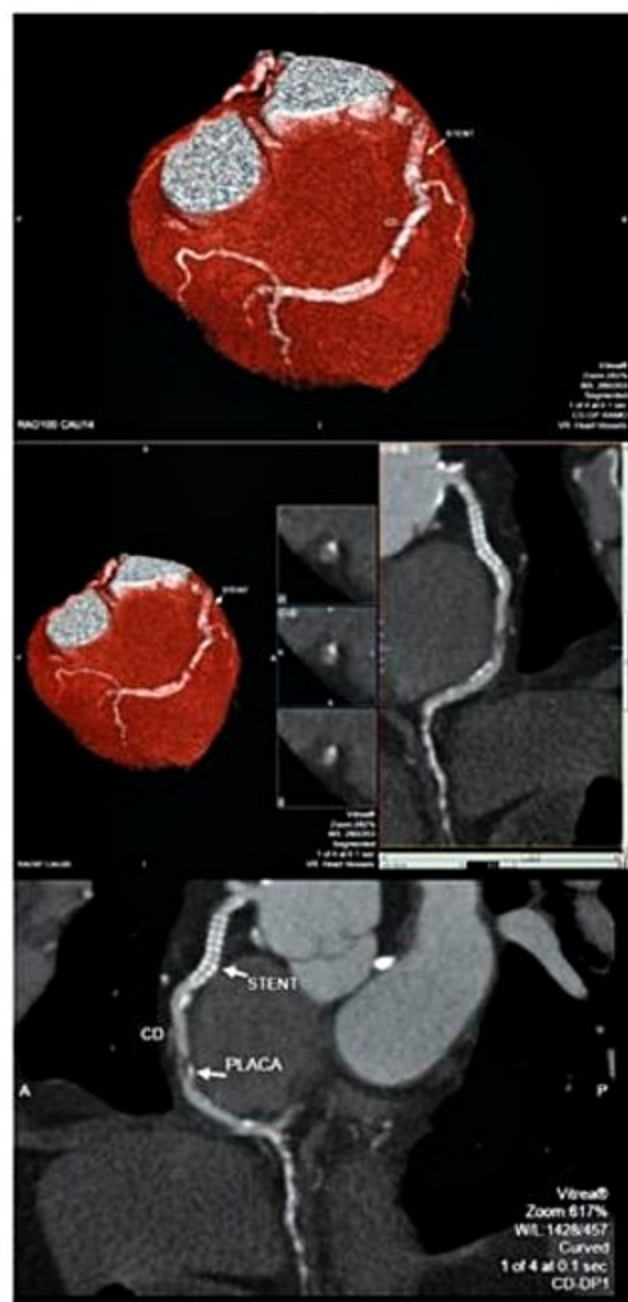



Figura 8. Angiotomografia mostrando *stent* pérvio em coronária direita. Reformatação curva da artéria coronária direita com *stent* pérvio proximal e obstrução significativa em segmento médio.
CD: artéria coronária direita.

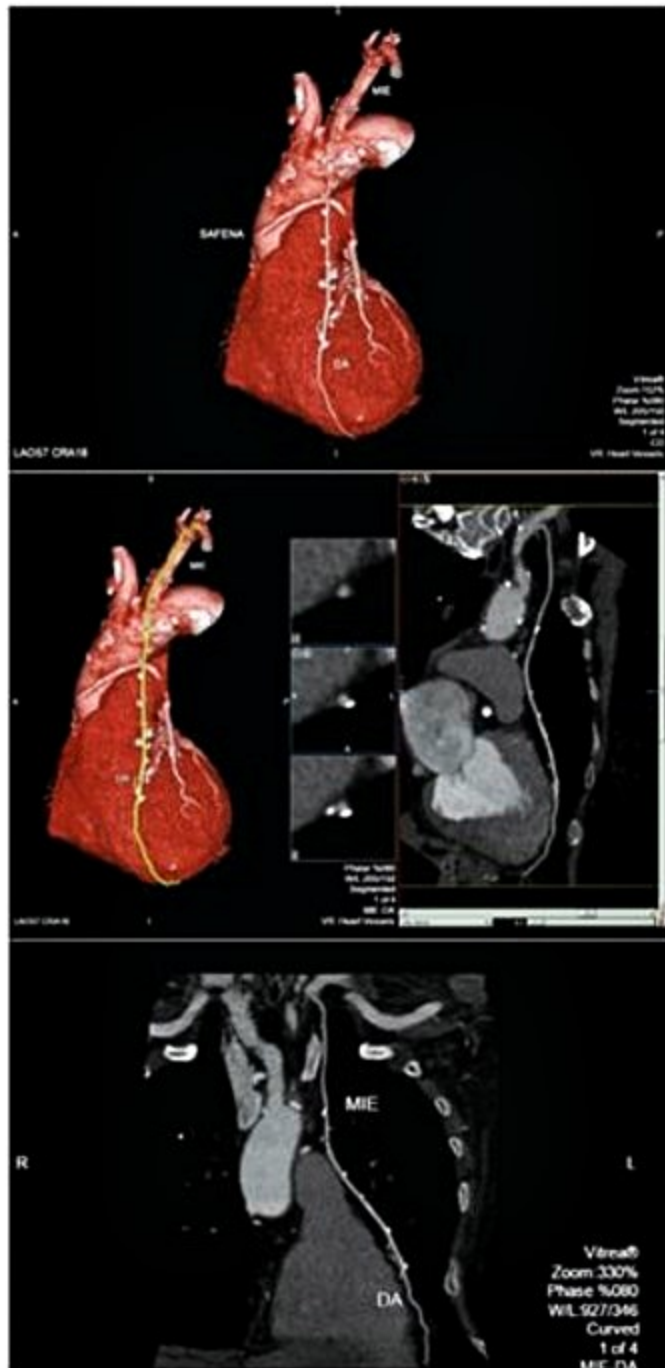



Figura 9. Angiotomografia mostrando enxertos arterial e venoso. Reconstruções tridimensionais e reformatações curvas de enxertos arterial e venoso.
DA: artéria descendente anterior; MIE: artéria mamária esquerda.

Existem diversas outras aplicações ainda em estudo, bastante promissoras, como a avaliação da perfusão e fibrose miocárdica por tomografia[97-99], determinação da reserva de fluxo fracionada de maneira não invasiva (RFF-TC)[100] e análise da composição das placas ateroscleróticas[101].

Cardiopatias congênitas

O cardiologista pediátrico dispõe atualmente de um vasto leque de opções para a investigação por imagem de cardiopatias congênitas (CC), inclusive de adultos no seu acompanhamento pós-operatório. Cada método pode contribuir com informações relevantes, e cada método tem vantagens e desvantagens, seja em questões envolvendo potenciais efeitos deletérios (invasibilidade, radiação ionizante, contrastes venosos com potencial alérgico e nefrotóxico, tempo de sedação), seja quanto a preço, disponibilidade e portabilidade. A estratégia mais lógica é sempre iniciar a investigação por meio do ecocardiograma (ECO), uma ferramenta com claras vantagens técnicas e práticas sobre as demais modalidades[102-106]. Muitas vezes a avaliação somente pelo ECO é suficiente para o diagnóstico por imagem e definição de manuseio clínico desses pacientes. Porém, existem circunstâncias em que a informação do ECO pode ser incompleta e inconclusiva, relacionada a janelas acústicas inadequadas ou a limitações inerentes ao método. Dessa forma, o grande desafio é identificar as situações em que o ECO não é suficiente, e integrá-lo de forma inteligente com outras modalidades. Não há regra absoluta de quando o ECO será insuficiente para a avaliação completa desses pacientes, e cada caso deve ser julgado de forma individual, com base nas dúvidas a serem respondidas pelo estudo, e por um conjunto de fatores relacionados ao paciente, à modalidade de exame e às circunstâncias clínicas[104,105].

Figura 10. Angiotomografia demonstrando lesão significativa em enxerto venoso. Reconstruções tridimensionais e reformatações curvas de enxerto venoso.
DA: artéria descendente anterior; MIE: artéria mamária esquerda.

Além da arteriografia invasiva, existem dois métodos não invasivos principais que complementam o ECO: a ressonância magnética (RM) e a TC. A TC é um método excelente para a avaliação de grandes vasos mediastinais, equivalente ou discretamente superior à RM, e é superior

na avaliação de vias aéreas e parênquima pulmonar[107]. Tem a grande vantagem de ser um estudo de aquisição extremamente rápido, possível de ser feito até em crianças graves e em condições hemodinâmicas limítrofes, minimizando a necessidade de sedação[108,109], com uma acurácia satisfatória mesmo em neonatos com CC complexas[110,111]. Porém, dificuldades em quantificar de forma precisa a função cardíaca (por exemplo, por conta da frequência cardíaca elevada) e a incapacidade de quantificar o fluxo são claras desvantagens da TC sobre a RM[102,103,105], especialmente porque são estas as informações mais importantes e necessárias para o acompanhamento desses indivíduos em longo prazo (Figuras 11, 12 e 13).

O fato de a TC envolver o uso de radiação ionizante certamente deve ser levado em consideração, especialmente ao lembrarmos que pacientes pediátricos são mais suscetíveis aos seus efeitos deletérios, pela maior radiossensibilidade dos seus tecidos, e também pelo maior tempo de vida em que podem surgir esses efeitos[112]. Vale lembrar também que muitas vezes esses indivíduos necessitam de exames seriados, tornando mais crítico o uso de métodos diagnósticos que envolvam radiação. Apesar dos diversos avanços tecnológicos permitindo doses cada vez

Figura 11. Angiotomografia com reconstrução tridimensional "*volume rendering*", em visão posterior. Exemplo de cardiopatia congênita complexa avaliada por tomografia computadorizada. Drenagem venosa anômala parcial direita, drenagem do lobo superior através de coletor com trajeto subaórtico, drenando na veia braquiocefálica esquerda, com obstrução na região subaórtica. Exuberante circulação colateral venovenosa intrapulmonar, comunicando veias dos lobos superior e inferior direitos.

Tabela 2. Indicações da angiotomografia das artérias coronárias na avaliação de doença artéria coronária (DAC) segundo a II Diretriz de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia e do Colégio Brasileiro de Radiologia

Indicação	Classe de recomendação	Nível de evidência
Avaliação de DAC crônica em pacientes sintomáticos com probabilidade pré-teste intermediária (10-90%) calculada pelos critérios de Diamond-Forrester	I	A
Pacientes com suspeita de DAC crônica com: ▪ Testes de isquemia prévios conflitantes ou inconclusivos ▪ Sintomas contínuos e testes de isquemia prévios normais ou inconclusivos ▪ Discordância entre a clínica e os resultados de testes de isquemia prévios	I	A
Suspeita de síndrome coronária aguda de baixo/intermediário risco, eletrocardiograma normal ou não diagnóstico e marcadores de necrose miocárdica negativos	I	A
Avaliação da patência de enxertos de revascularização miocárdica em indivíduos sintomáticos com probabilidade pré-teste intermediária calculada pelos critérios de Diamond-Forrester	IIa	B
Avaliação pré-operatória de cirurgia cardíaca não coronária (paciente de risco baixo/moderado)	IIa	B
Opção à angiografia invasiva no acompanhamento de pacientes com Kawasaki	IIa	B
Opção à angiografia invasiva na diferenciação entre cardiopatias isquêmicas e não isquêmicas	IIa	B
Pacientes sintomáticos com probabilidade intermediária de DAC e com testes de isquemia positivos	IIb	C
Pacientes sintomáticos com probabilidade baixa de DAC (< 10% calculada pelos critérios de Diamond-Forrester) com testes de isquemia negativos	IIb	C
Avaliação de reestenose intra-*stent* em indivíduos sintomáticos com probabilidade pré-teste intermediária (10-90%) calculada pelos critérios de Diamond-Forrester	IIb	B
Investigação da dor torácica aguda pela técnica do descarte triplo (*triple rule-out*)	IIb	B
Avaliação pré-operatória de cirurgia não cardíaca de moderado a alto risco	IIb	C
Pacientes sintomáticos com probabilidade alta de DAC (> 90% calculada pelos critérios de Diamond-Forrester)	III	C
Pacientes com suspeita de síndrome coronária aguda de alto risco	III	C
Avaliação inicial de DAC em indivíduos assintomáticos com capacidade de realizar exercício físico e com eletrocardiograma interpretável	III	C
Acompanhamento de lesões ateroscleróticas coronárias em indivíduos assintomáticos	III	C

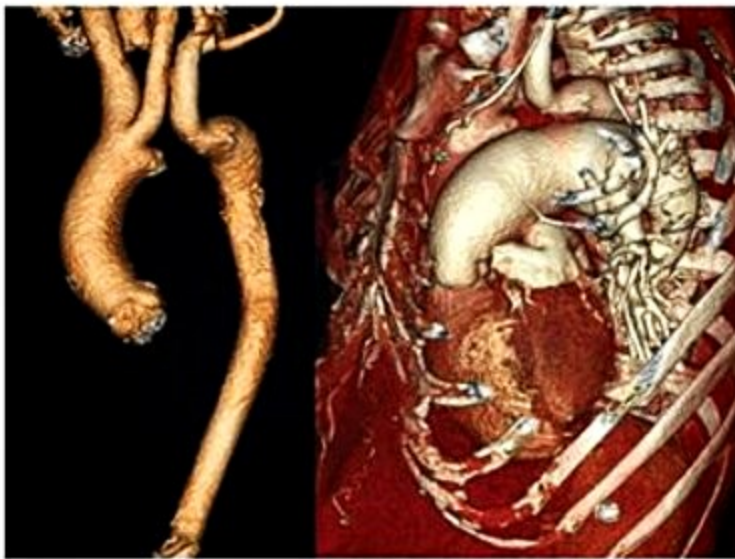



Figura 12. Angiotomografia com reconstrução tridimensional "*volume rendering*". Imagem à esquerda editada, mostrando somente a aorta. Paciente adulto com hipoplasia do arco aórtico, complicada com trombose desse segmento (atualmente uma interrupção do arco aórtico do tipo B). Também há dilatação das artérias pulmonares, decorrente de uma comunicação interventricular.

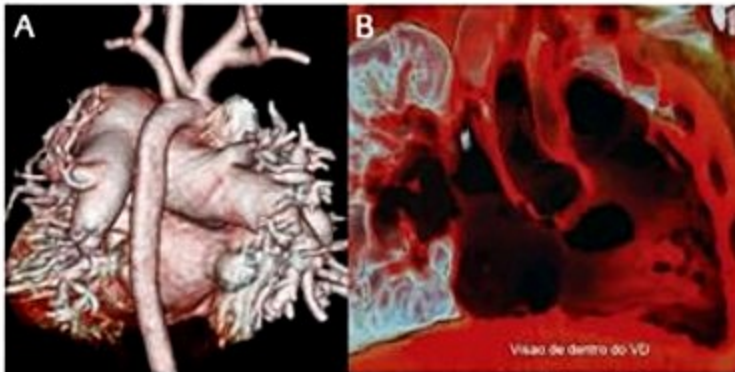



Figura 13. Angiotomografia com reconstrução tridimensional "*volume rendering*". A: Visão posterior, demonstrando acentuada dilatação das artérias pulmonares. B: Cavidade cardíaca, com visão a partir do ventrículo direito. Nota-se ampla comunicação interventricular subaórtica e múltiplas comunicações musculares apicais.

mais baixas de radiação, sempre que possível a escolha deve pender para métodos que não envolvam radiação ionizante[103]. Por outro lado, justamente pelo acompanhamento pós-tratamento desses indivíduos, não é incomum que tenham sido utilizadas endopróteses metálicas e outros dispositivos ferromagnéticos no tratamento. Diferentemente da RM, a avaliação por TC é muito menos prejudicada pela presença desses artefatos, permitindo inclusive a avaliação da patência de *stents*. Outra conduta relativamente comum é o implante de marca-passos e desfibriladores, o que via de regra contraindica a realização de RM, tornando a TC uma alternativa atrativa.

Referências bibliográficas

1. Godwin JD, Korobkin M. Acute disease of the aorta. Diagnosis by computed tomography and ultrasonography. Radiol Clin North Am. 1983;21(3):551-74.
2. Sara L, Szarf G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, Oliveira AC, et al. II Diretriz de ressonância magnética e tomografia computadorizada cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia e do Colégio Brasileiro de Radiologia. Arq Bras Cardiol. 2014 Dec;103(6 Suppl 3):1-86.
3. Pannu HK, Flohr TG, Corl FM, Fishman EK. Current concepts in multi-detector row CT evaluation of the coronary arteries: principles, techniques, and anatomy. Radiographics. 2003;23 Spec No:S111-25.
4. Schroeder S, Kopp AF, Kuettner A, Burgstahler C, Herdeg C, Heuschmid M, et al. Influence of heart rate on vessel visibility in noninvasive coronary angiography using new multislice computed tomography: experience in 94 patients. Clin Imaging. 2002;26(2):106-11.
5. Dewey M, Vavere AL, Arbab-Zadeh A, Miller JM, Sara L, Cox C, et al. Patient characteristics as predictors of image quality and diagnostic accuracy of MDCT compared with conventional coronary angiography for detecting coronary artery stenoses: CORE-64 Multicenter International Trial. AJR Am J Roentgenol.2010;194(1):93-102.
6. Mahabadi AA, Achenbach S, Burgstahler C, Dill T, Fischbach R, Knez A, et al.; Working group "Cardiac CT" of the German Cardiac Society. Safety, efficacy, and indications of beta-adrenergic receptor blockade to reduce heart rate prior to coronary CT angiography. Radiology. 2010;257(3):614-23.
7. Decramer I, Vanhoenacker PK, Sarno G, Van Hoe L, Bladt O, Wijns W, et al. Effects of sublingual nitroglycerin on coronary lumen diameter and number of visualized septal branches on 64-MDCT angiography. AJR Am J Roentgenol. 2008; 190(1):219-25.
8. Raff GL. Radiation dose from coronary CT angiography: five years of progress. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2010;4(6):365-74.
9. Pontone G, Andreini D, Bartorelli AL, Bertella E, Mushtaq S, Annoni A, et al. Radiation dose and diagnostic accuracy of multidetector computed tomography for the detection of significant coronary artery stenoses:a meta-analysis. Int J Cardiol. 2012;160(3):155-64.
10. Salavati A, Radmanesh F. Diagnostic performance of low-radiation-dose coronary computed tomography angiography. Ann Intern Med. 2011;155(4):278; author reply 278-9.
11. May MS, Deak P, Kuettner A, Lell MM, Wuest W, Scharf M, et al. Radiation dose considerations by intra-individual Monte Carlo simulations in dual source spiral coronary computed tomography angiography with electrocardiogram-triggered tube current modulation and adaptive pitch. Eur Radiol. 2012;22(3):569-78.
12. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation. 1998;97(18):1837-47.
13. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. JAMA. 2003;290(7):891-7.
14. Santos RD, Nasir K. Insights into atherosclerosis from invasive and non-invasive imaging studies: should we treat subclinical atherosclerosis? Atherosclerosis. 2009;205(2):349-56.
15. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr., et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation. 1995; 92(5):1355-74.
16. Erbel R, Schmermund A. Clinical significance of coronary calcification. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004;24(10):e172.
17. Demer LL, Tintut Y. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease. Circulation. 2008;117(22):2938-48.
18. Wexler L, Brundage B, Crouse J, Detrano R, Fuster V, Maddahi J, et al. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association. Writing Group. Circulation. 1996;94(5):1175-92.
19. Elkeles R. Computed tomography imaging, coronary calcium and atherosclerosis. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2008;6(8):1083-93.
20. Knez A, Becker A, Leber A, White C, Becker CR, Reiser MF, et al. Relation of coronary calcium scores by electron beam tomography to obstructive disease in 2,115 symptomatic patients. Am J Cardiol. 2004;93(9):1150-2.
21. Tanenbaum SR, Kondos GT, Veselik KE, Prendergast MR, Brundage BH, Chomka EV. Detection of calcific deposits in coronary arteries by ultrafast computed tomography and correlation with angiography. Am J Cardiol. 1989;63(12):870-2.
22. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. N Engl J Med. 2008;358(13):1336-45.
23. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. J Am Coll Cardiol. 2007;49(18):1860-70.
24. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, et al; American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography); Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention; Society of Cardiovascular Computed Tomography. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography). Circulation. 2007;115(3):402-26.
25. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. JAMA. 2004;291(2):210-5.

26. Kondos GT, Hoff JA, Sevrukov A, Daviglus ML, Garside DB, Devries SS, et al. Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low- to intermediate-risk adults. Circulation. 2003;107(20):2571-6.
27. Shemesh J, Morag-Koren N, Goldbourt U, Grossman E, Tenenbaum A, Fisman EZ, et al. Coronary calcium by spiral computed tomography predicts cardiovascular events in high-risk hypertensive patients. J Hypertens. 2004;22(3):605-10.
28. Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, Cao F, Brazaitis M, O'Malley PG. Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project. J Am Coll Cardiol. 2005;46(5):807-14.
29. Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, Browner WS. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med. 2004;164(12):1285-92.
30. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. J Am Coll Cardiol. 2005;46(1):158-65.
31. Sarwar A, Shaw LJ, Shapiro MD, Blankstein R, Hoffmann U, Cury RC, et al. Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification. JACC Cardiovasc Imaging. 2009;2(6):675-88.
32. Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, Bild DE, Burke GL, Guerci AD, et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. JAMA. 2010;303(16):1610-6.
33. Erbel R, Mohlenkamp S, Moebus S, Schmermund A, Lehmann N, Stang A, et al.; Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall study. J Am Coll Cardiol. 2010;56(17):1397-406.
34. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. Circulation. 1995; 92(8):2157-62.
35. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. J Am Coll Cardiol. 1990;15(4):827-32.
36. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, Carr JJ, Goldin JG, Greenland P, et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. Circulation. 2006;114(16):1761-91.
37. McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal RA. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Circulation. 2006;113(1):30-7.
38. Schmermund A, Mohlenkamp S, Berenbein S, Pump H, Moebus S, Roggenbuck U, et al. Population-based assessment of subclinical coronary atherosclerosis using electron-beam computed tomography. Atherosclerosis. 2006;185(1):177-82.
39. Schmermund A, Erbel R, Silber S. Age and gender distribution of coronary artery calcium measured by four-slice computed tomography in 2,030 persons with no symptoms of coronary artery disease. Am J Cardiol. 2002;90(2):168-73.
40. Janowitz WR, Agatston AS, Kaplan G, Viamonte M Jr. Differences in prevalence and extent of coronary artery calcium detected by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women. Am J Cardiol. 1993;72(3):247-54.
41. Raggi P, Callister TQ, Cooil B, He ZX, Lippolis NJ, Russo DJ, et al. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. Circulation. 2000;101(8):850-5.
42. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2010; 122(25): e584-636.
43. Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, McCulloch C, Callister TQ, Browner WS. What does my patient's coronary artery calcium score mean? Combining information from the coronary artery calcium score with information from conventional risk factors to estimate coronary heart disease risk. BMC Med. 2004 Aug 24;2:31.
44. Nasir K, Michos ED, Blumenthal RS, Raggi P. Detection of high-risk young adults and women by coronary calcium and National Cholesterol Education Program Panel III guidelines. J Am Coll Cardiol. 2005;46(10):1931-6.
45. Nasir K, Santos RD, Roguin A, Carvalho JA, Meneghello R, Blumenthal RS. Relationship of subclinical coronary atherosclerosis and National Cholesterol Education Panel guidelines in asymptomatic Brazilian men. Int J Cardiol. 2006; 108(1):68-75.
46. Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, O'Leary DH, Bild DE, Bluemke DA, et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Arch Intern Med. 2008;168(12):1333-9.
47. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. JAMA. 2012;308(8):788-95.
48. Perrone-Filardi P, Achenbach S, Mohlenkamp S, Reiner Z, Sambuceti G, Schuijf JD, et al. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2011; 32(16): 1986-93.
49. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation. 2002; 106(25):3143-421.
50. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. Circulation. 2000;102(1):126-40.
51. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. Mayo Clin Proc. 1999;74(3):243-52.
52. Budoff MJ, Shavelle DM, Lamont DH, Kim HT, Akinwale P, Kennedy JM, et al. Usefulness of electron beam computed tomography scanning for distinguishing ischemic from nonischemic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 1998;32(5):1173-1178.
53. He ZX, Hedrick TD, Pratt CM, Verani MS, Aquino V, Roberts R, et al. Severity of coronary artery calcification by electron beam computed tomography predicts silent myocardial ischemia. Circulation. 2000;101(3):244-51.
54. Chang SM, Nabi F, Xu J, Peterson LE, Achari A, Pratt CM, et al. The coronary artery calcium score and stress myocardial perfusion imaging provide independent and complementary prediction of cardiac risk. J Am Coll Cardiol. 2009; 54(20):1872-82.
55. Berman DS, Wong ND, Gransar H, Miranda-Peats R, Dahlbeck J, Hayes SW, et al. Relationship between stress-induced myocardial ischemia and atherosclerosis measured by coronary calcium tomography. J Am Coll Cardiol. 2004;44(4):923-30.
56. Rozanski A, Gransar H, Wong ND, Shaw LJ, Miranda-Peats R, Polk D, et al. Clinical outcomes after both coronary calcium scanning and exercise myocardial perfusion scintigraphy. J Am Coll Cardiol. 2007;49(12):1352-61.
57. Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, Heidenreich PA, Henkin RE, Pellikka PA, et al; American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force; American Society of Nuclear Cardiology; American College of Radiology; American Heart Association; American Society of Echocardiography; Society of Cardiovascular Computed Tomography; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance; Society of Nuclear Medicine. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 appropriate use criteria for cardiac radionuclide imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine. Circulation. 2009;119(22):e561-87.
58. Perrone-Filardi P, Achenbach S, Mohlenkamp S, Reiner Z, Sambuceti G, Schuijf JD, et al. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2011; 32(16): 1986-93.
59. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, Lai WW, Manning WJ, Patel AR, et al; American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force; American Society of Echocardiography; American Heart Association; American Society of Nuclear Cardiology; Heart Failure Society of America; Heart Rhythm Society; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions;Society of Critical Care Medicine; Society of Cardiovascular Computed Tomography; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians. J Am Coll Cardiol. 57(9): 1126-66.
60. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. N Engl J Med. 2008;359(22):2324-36.
61. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. J Am Coll Cardiol. 2008; 52(21):1724-32.
62. Meijboom WB, van Mieghem CA, Mollet NR, Pugliese F, Weustink AC, van Pelt N, et al. 64-slice computed tomography coronary angiography in patients with high, intermediate, or low pretest probability of significant coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2007;50(15):1469-75.
63. Mark DB, Berman DS, Budoff MJ, Carr JJ, Gerber TC, Hecht HS, et al.; American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 Expert Consensus Doc-

ument on Coronary Computed Tomographic Angiography: a Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. Circulation. 2010;121(22):2509-43.

64. Mowatt G, Cummins E, Waugh N, Walker S, Cook J, Jia X, et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of 64-slice or higher computed tomography angiography as an alternative to invasive coronary angiography in the investigation of coronary artery disease. Health Technol Assess. 2008; 12(17):iii-iv, ix-143.
65. Stein PD, Yaekoub AY, Matta F, Sostman HD. 64-slice CT for diagnosis of coronary artery disease: a systematic review. Am J Med. 2008;121(8):715-25.
66. Meijboom WB, Meijs MF, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. J Am Coll Cardiol. 2008; 52(25):2135-44.
67. Hulten EA, Carbonaro S, Petrillo SP, Mitchell JD, Villines TC. Prognostic value of cardiac computed tomography angiography: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2011;57(10):1237-47.
68. Bamberg F, Sommer WH, Hoffmann V, Achenbach S, Nikolaou K, Conen D, et al. Meta-analysis and systematic review of the long-term predictive value of assessment of coronary atherosclerosis by contrast-enhanced coronary computed tomography angiography. J Am Coll Cardiol. 2011;57(24):2426-36.
69. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, et al. Age- and sex-related differences in all-cause mortality risk based on coronary computed tomography angiography findings results from the International Multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) of 23,854 patients without known coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2011;58(8):849-60.
70. Lin FY, Shaw LJ, Dunning AM, Labounty TM, Choi JH, Weinsaft JW, et al. Mortality risk in symptomatic patients with nonobstructive coronary artery disease: a prospective 2-center study of 2,583 patients undergoing 64-detector row coronary computed tomographic angiography. J Am Coll Cardiol. 2011;58(5):510-9.
71. Min JK, Shaw LJ, Devereux RB, Okin PM, Weinsaft JW, Russo DJ, et al. Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality. J Am Coll Cardiol. 2007;50(12):1161-70.
72. Chow BJ, Small G, Yam Y, Chen L, Achenbach S, Al-Mallah M, et al; CONFIRM Investigators. Incremental prognostic value of cardiac computed tomography in coronary artery disease using CONFIRM: COroNary computed tomography angiography evaluation for clinical outcomes: an InteRnational Multicenter registry. Circ Cardiovasc Imaging. 2011;4(5):463-72.
73. Pundziute G, Schuijf JD, Jukema JW, Boersma E, de Roos A, van der Wall EE, et al. Prognostic value of multislice computed tomography coronary angiography in patients with known or suspected coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2007;49(1):62-70.
74. Ostrom MP, Gopal A, Ahmadi N, Nasir K, Yang E, Kakadiaris I, et al. Mortality incidence and the severity of coronary atherosclerosis assessed by computed tomography angiography. J Am Coll Cardiol. 2008;52(16):1335-43.
75. Carrigan TP, Nair D, Schoenhagen P, Curtin RJ, Popovic ZB, Halliburton S, et al. Prognostic utility of 64-slice computed tomography in patients with suspected but no documented coronary artery disease. Eur Heart J. 2009;30(3):362-71.
76. Chow BJ, Wells GA, Chen L, Yam Y, Galiwango P, Abraham A, et al. Prognostic value of 64-slice cardiac computed tomography severity of coronary artery disease, coronary atherosclerosis, and left ventricular ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2010;55(10):1017-28.
77. Hadamitzky M, Distler R, Meyer T, Hein F, Kastrati A, Martinoff S, et al. Prognostic Value of coronary computed tomographic angiography in comparison with calcium scoring and clinical risk scores. Circ Cardiovasc Imaging. 2014; 15(2):216-25.
78. Min JK, Gilmore A, Budoff MJ, Berman DS, O'Day K. Cost-effectiveness of coronary CT angiography versus myocardial perfusion SPECT for evaluation of patients with chest pain and no known coronary artery disease. Radiology. 2010; 254(3):801-8.
79. Halpern EJ, Savage MP, Fischman DL, Levin DC. Cost-effectiveness of coronary CT angiography in evaluation of patients without symptoms who have positive stress test results. AJR Am J Roentgenol. 2010;194(5):1257-62.
80. Buechel RR, Pazhenkottil AP, Herzog BA, Brueckner M, Nkoulou R, Ghadri JR, et al. Prognostic performance of low-dose coronary CT angiography with prospective ECG triggering. Heart. 2011;97(17):1385-90.
81. Cho I, Shim J, Chang HJ, Sung JM, Hong Y, Shim H, et al. Prognostic value of multidetector coronary computed tomography angiography in relation to exercise electrocardiogram in patients with suspected coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2011;60(21):2205-15.
82. van Werkhoven JM, Schuijf JD, Gaemperli O, Jukema JW, Boersma E, Wijns W, et al. Prognostic value of multislice computed tomography and gated single-photon emission computed tomography in patients with suspected coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2009;53(7):623-32.
83. de Azevedo CF, Hadlich MS, Bezerra SG, Petriz JL, Alves RR, de Souza O, et al. Prognostic value of CT angiography in patients with inconclusive functional stress tests. JACC Cardiovasc Imaging. 2011;4(7):740-51.
84. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, Chou ET, Woodard PK, Nagurney JT, et al.; ROMICAT-II Investigators. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. N Engl J Med. 2012;367(4):299-308.
85. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, Singh H, Miller CD, Entrikin DW, et al. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2012;366(15):1393-403.
86. Hulten E, Pickett C, Bittencourt MS, Villines TC, Petrillo S, Di Carli MF, et al. Outcomes after coronary computed tomography angiography in the emergency department: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. J Am Coll Cardiol. 2013;61(8):880-92.
87. Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, Mark D, Min J, O'Gara P, Rubin GD; American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force; Society of Cardiovascular Computed Tomography; American College of Radiology; American Heart Association; American Society of Echocardiography; American Society of Nuclear Cardiology; North American Society for Cardiovascular Imaging; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCMR 2010 Appropriate Use Criteria for Cardiac Computed Tomography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. Circulation. 2010; 122(21):e525-55.
88. Stillman AE, Oudkerk M, Ackerman M, Becker CR, Buszman PE, de Feyter PJ, et al. Use of multidetector computed tomography for the assessment of acute chest pain: a consensus statement of the North American Society of Cardiac Imaging and the European Society of Cardiac Radiology. Eur Radiol. 2007; 17(8):2196-207.
89. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, et al. 2012 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACCF/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;61(23):e179-347.
90. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. Circulation. 2007;116(7):e148-304.
91. Goldstein JA, Abbas A. Anatomic-pathophysiologic approach to hemodynamics: complementary roles of noninvasive and invasive diagnostic modalities. Cardiol Clin. 2011;29(2):173-90.
92. Gilard M, Cornily JC, Pennec PY, Le Gal G, Nonent M, Mansourati J, et al. Assessment of coronary artery stents by 16 slice computed tomography. Heart. 2006; 92(1):58-61.
93. Andreini D, Pontone G, Bartorelli AL, Trabattoni D, Mushtaq S, Bertella E, et al. Comparison of feasibility and diagnostic accuracy of 64-slice multidetector computed tomographic coronary angiography versus invasive coronary angiography versus intravascular ultrasound for evaluation of in-stent restenosis. Am J Cardiol. 2009;103(10):1349-58.
94. de Graaf FR, Schuijf JD, van Velzen JE, Kroft LJ, de Roos A, Reiber JH, et al. Diagnostic accuracy of 320-row multidetector computed tomography coronary angiography in the non-invasive evaluation of significant coronary artery disease. Eur Heart J. 2010;31(15):1908-15.
95. Romagnoli A, Patrei A, Mancini A, Arganini C, Vanni S, Sperandio M, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice CT in evaluating coronary artery bypass grafts and of the native coronary arteries. Radiol Med. 2010;115(8):1167-78.
96. Ropers D, Pohle FK, Kuettner A, Pflederer T, Anders K, Daniel WG, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography in patients after bypass surgery using 64-slice spiral computed tomography with 330-ms gantry rotation. Circulation. 2006;114(22):2334-41.
97. Vavere AL, Simon GG, George RT, Rochitte CE, Arai AE, Miller JM, et al. Diagnostic performance of combined noninvasive coronary angiography and myocardial perfusion imaging using 320 row detector computed tomography: design and implementation of the CORE320 multicenter, multinational diagnostic study. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2011;5(6):370-381. Erratum in: J Cardiovasc Comput Tomogr. 2012;6(2):146.
98. George RT, Arbab-Zadeh A, Cerci RJ, Vavere AL, Kitagawa K, Dewey M, et al. Diagnostic performance of combined noninvasive coronary angiography and myocardial perfusion imaging using 320-MDCT: the CT angiography and perfusion methods of the CORE320 multicenter multinational diagnostic study. AJR Am J Roentgenol. 2011;197(4):829-37.
99. Sato A, Nozato T, Hikita H, Akiyama D, Nishina H, Hoshi T, et al. Prognostic value of myocardial contrast delayed enhancement with 64-slice multidetector computed tomography after acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2011;59(8):730-8.
100. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, Berman DS, Koo BK, van Mieghem C, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. JAMA. 2012;308(12):1237-45.
101. Springer I, Dewey M. Comparison of multislice computed tomography with intravascular ultrasound for detection and characterization of coronary artery plaques: a systematic review. Eur J Radiol. 2009;71(2):275-82.

102. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). European Heart Journal. 2010;31(23):2915-57.
103. Prakash A, Powell AJ, Geva T. Multimodality noninvasive imaging for assessment of congenital heart disease. Circulation Cardiovascular Imaging. 2010; 3(1):112-25.
104. Kutty S, Danford DA. Pediatric and adult congenital heart disease imaging: choices and considerations. Journal of Ultrasound in Medicine: official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine. 2013;32(8):1351-2.
105. Valente AM, Cook S, Festa P, Ko HH, Krishnamurthy R, Taylor AM, et al. Multimodality imaging guidelines for patients with repaired tetralogy of Fallot: a report from the American Society of Echocardiography: developed in collaboration with the society for cardiovascular magnetic resonance and the society for pediatric radiology. Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography. 2014;27(2):111-41.
106. Orwat S, Diller GP, Baumgartner H. Imaging of congenital heart disease in adults: choice of modalities. European Heart Journal Cardiovascular Imaging. 2014;15(1):6-17.
107. An HS, Choi EY, Kwon BS, Kim GB, Bae EJ, Noh CI, et al. Airway compression in children with congenital heart disease evaluated using computed tomography. The Annals of thoracic surgery. 2013;96(6):2192-7.
108. Puranik R, Muthurangu V, Celermajer DS, Taylor AM. Congenital heart disease and multi-modality imaging. Heart, Lung & Circulation. 2010;19(3):133-44.
109. Han BK, Overman DM, Grant K, Rosenthal K, Rutten-Ramos S, Cook D, et al. Non-sedated, free breathing cardiac CT for evaluation of complex congenital heart disease in neonates. Journal of Cardiovascular Computed Tomography. 2013;7(6):354-60.
110. Lee T, Tsai IC, Fu YC, Jan SL, Wang CC, Chang Y, et al. Using multidetector-row CT in neonates with complex congenital heart disease to replace diagnostic cardiac catheterization for anatomical investigation: initial experiences in technical and clinical feasibility. Pediatric Radiology. 2006;36(12):1273-82.
111. Tsai IC, Chen MC, Jan SL, Wang CC, Fu YC, Lin PC, et al. Neonatal cardiac multidetector row CT: why and how we do it. Pediatric radiology. 2008;38(4): 438-51.
112. Walsh MA, Noga M, Rutledge J. Cumulative radiation exposure in pediatric patients with congenital heart disease. Pediatric cardiology. 2015;36(2):289-94.

Radiologia na Cardiologia 7

José de Arimatéia Batista Araújo Filho
Cesar Higa Nomura

SUMÁRIO

Introdução

Nas últimas décadas, o vertiginoso avanço dos métodos diagnósticos tem desafiado e mesmo superado a capacidade diagnóstica da radiologia simples (radiografia) de tórax. No entanto, a miríade de informações proporcionadas por esse método nos mais variados contextos da clínica – desde a sala de emergência até o leito de uma unidade de terapia intensiva (UTI) – aliada à grande disponibilidade, baixa dose de radiação, facilidade de realização, baixo custo e à inconteste experiência adquirida com a técnica durante os anos, mantêm a radiografia como o primeiro e mais frequente exame solicitado na propedêutica torácica.

De acordo com o Colégio Americano de Radiologia, podem ser consideradas como principais indicações da radiografia do tórax na prática clínica diária[1]:

- Sinais e sintomas relacionados aos sistemas respiratório e cardiovascular, trato digestivo alto e sistema musculoesquelético torácico.
- Acompanhamento de doenças torácicas previamente diagnosticadas, com o objetivo de avaliar melhor a resolução ou a piora.
- Estadiamento de neoplasias torácicas e extratorácicas.
- Avaliação pré-operatória de pacientes com sintomas cardíacos ou respiratórios ou que apresentem algum risco para o desenvolvimento de patologias torácicas que possam comprometer o sucesso de uma cirurgia, com aumento da morbimortalidade perioperatória.
- Monitoramento de pacientes com aparelhos de suporte à vida e que tenham sido submetidos a alguma cirurgia ou outro procedimento intervencionista torácico.
- Determinações governamentais que envolvam a saúde pública.

Neste capítulo, serão revisados brevemente alguns conceitos fundamentais para a interpretação sistemática da radiografia do tórax, com ênfase nos principais achados radiológicos cardiovasculares na radiologia simples. É ainda válido e sempre oportuno reiterar que a interpretação de achados radiográficos é sempre beneficiada pela correlação com dados clínicos e comparação com exames anteriores sempre que estiverem disponíveis.

Anatomia radiológica do tórax

A caixa torácica é limitada superiormente pela abertura superior do tórax (delimitada pelo corpo da 1ª vértebra torácica e pelas primeiras costelas unidas pelas cartilagens costais ao manúbrio) e inferiormente pelo diafragma, pelo corpo da 12ª vértebra torácica, pelas 11ª e 12ª costelas e pelas estruturas cartilaginosas que compõem da 7ª até a 10ª costelas torácicas[2]. O espaço compreendido entre esses limites pode ser dividido em um compartimento mediano (mediastino) e dois compartimentos laterais (pleuras e pulmões). O mediastino, por sua vez, é classicamente dividido em superior e inferior, sendo este último subdividido em mediastino anterior, médio e posterior[3] (Figura 1).

O mediastino superior é limitado anteriormente pelo manúbrio esternal e posteriormente pelas quatro primeiras vértebras torácicas, contendo timo, vasos da base, traqueia, esôfago, ducto torácico e troncos simpáticos. O mediastino inferior é limitado anteriormente pelo corpo do esterno e posteriormente pelas oito vértebras torácicas inferiores, contendo parte do timo (mediastino anterior); coração, nervos frênicos de cada lado e o início dos grandes vasos (mediastino médio), além do esôfago, ducto to-

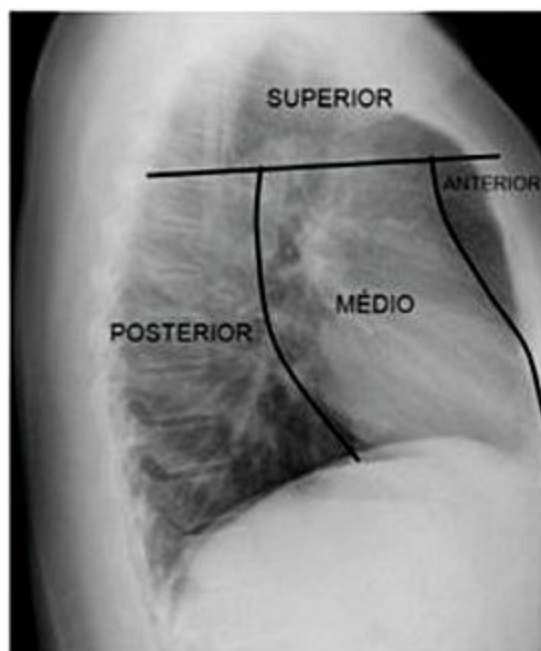



Figura 1. Divisão didática do mediastino em compartimentos superior e inferior, este último subdividido em anterior, médio e posterior.

rácico, parte descendente da aorta, veias ázigo e hemiázigo, veia cava inferior, troncos simpáticos, nervos intercostais e nervos esplâncnicos maior e menor (mediastino posterior)[3].

O parênquima pulmonar com conteúdo aéreo normal apresenta baixa densidade radiológica, sendo mais transparente nas bases (por apresentar menos ar e menos componentes de partes moles nessa topografia) e deve ser homogêneo e relativamente simétrico, com exceção para as diferenças provenientes do mediastino e coração. O pulmão direito possui duas cissuras (oblíqua e horizontal) que o dividem em lobos superior, médio e inferior; enquanto o pulmão esquerdo possui somente uma (oblíqua) que o divide em lobos superior e inferior[3] (Figura 2).

Quanto à vascularização dos pulmões, os hilos pulmonares contêm as estruturas condutoras de ar para os pulmões (brônquios fonte) e os ramos vasculares arteriais e venosos pulmonares. A ramificação dos hilos é composta principalmente por esses ramos vasculares arteriais, pois os brônquios intrapulmonares normais que as acompanham são pouco visíveis na radiografia simples, exceto quando radiografados de forma longitudinal. As artérias apresentam distribuição grosseiramente radial, divergindo a partir dos hilos pulmonares, que apresentam posicionamento medial e relativamente central nos pulmões. As veias pulmonares são pouco visualizadas no indivíduo normal, com trajeto mais vertical nos campos superiores e mais horizontal nos campos inferiores, pois convergem para o átrio esquerdo que se localiza na região central do tórax. Na medida em que os vasos se distanciam das regiões centrais para a periferia do pulmão, apresentam redução no calibre, de forma que não se deve observar vasos nas regiões mais periféricas do tórax de indivíduos normais.

O coração recobre a coluna torácica, normalmente encontrando o maior componente à esquerda. A avaliação da aorta ascendente no posteroanterior (PA) ou perfil é limitada, pois é encoberta pelos átrios e artéria pulmonar, enquanto o arco aórtico e a porção descendente podem ser identificados por toda a extensão até o diafragma.

Na radiografia simples de tórax, não é possível definir as câmaras cardíacas individualmente, porém é importante saber a sua localização normal e determinar se o tamanho e a disposição de cada uma estão na faixa de normalidade. A face esternocostal do coração é formada pelo átrio e ventrículo direitos. Na incidência PA, o contorno direito do mediastino é determinado de forma ascendente pelo átrio direito, veia cava superior e aorta ascendente (Figura 3A)[2]. A margem esquerda, por sua vez, é determinada pelo ventrículo esquerdo (ápice cardíaco) e pela aurícula esquerda logo acima, seguida pelo hilo pulmonar e o botão aórtico[2]. Em condições normais exis-

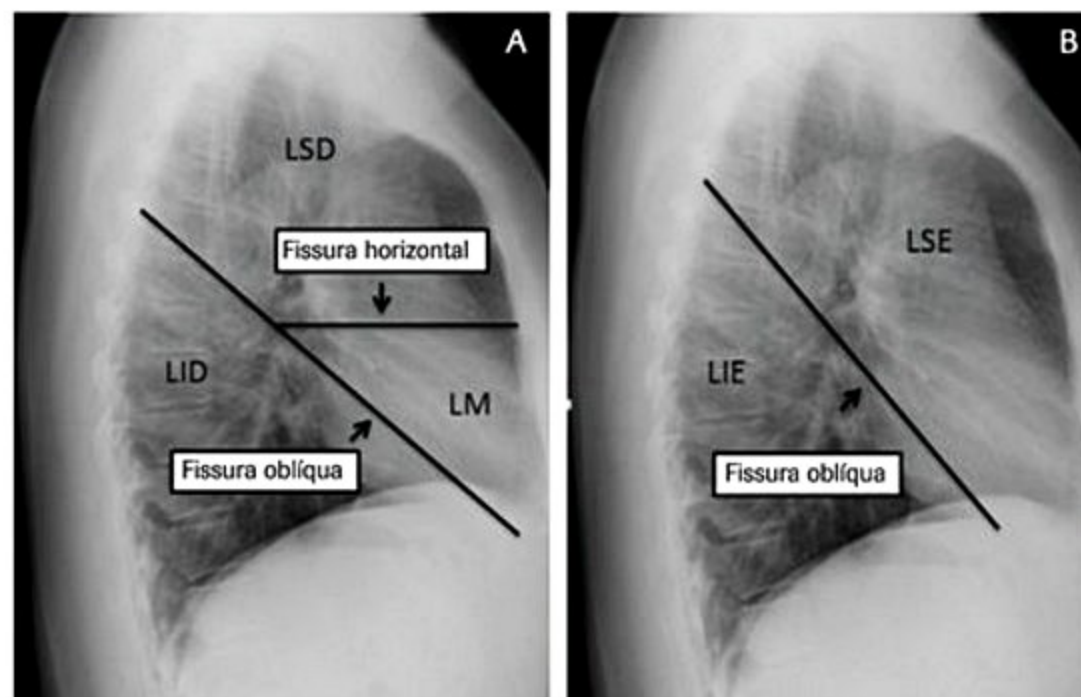



Figura 2. Radiografia de tórax em perfil demonstrando as divisões dos lobos pulmonares a partir das cissuras.
LSD: lobo superior direito; LM: lobo médio; LID: lobo inferior direito; LSE: lobo superior esquerdo; LIE: lobo inferior esquerdo.

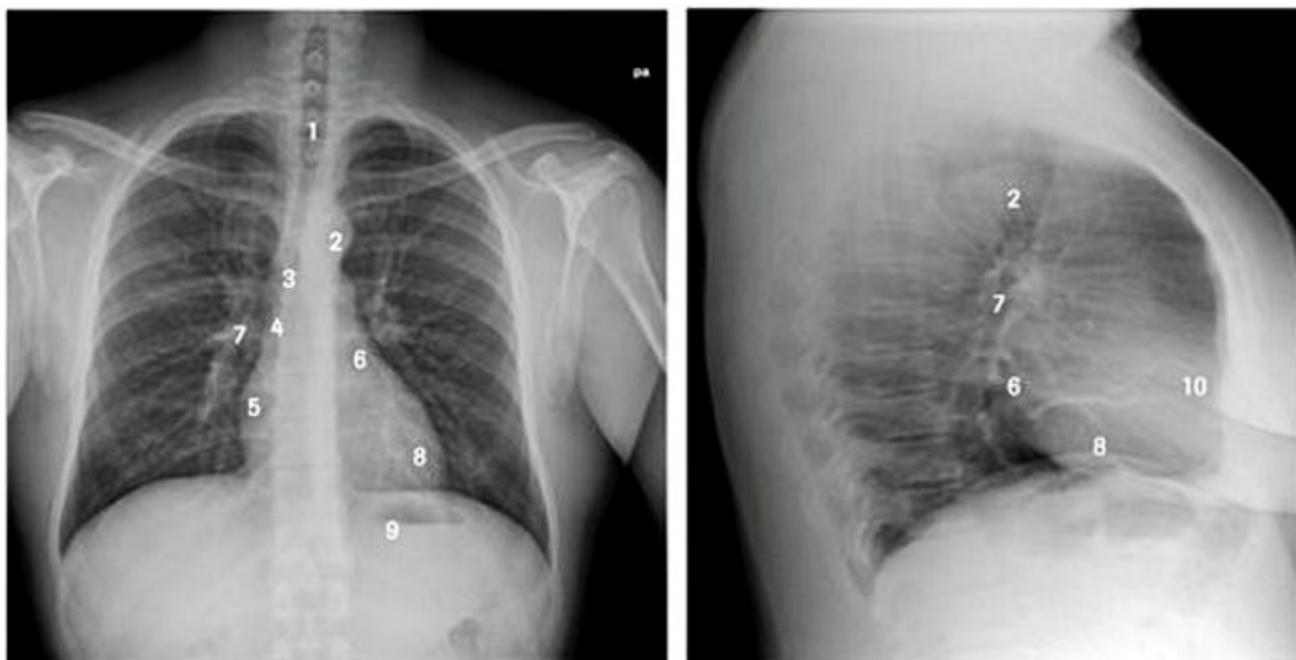



Figura 3. Principais estruturas anatômicas caracterizadas na radiografia de tórax em incidência PA (A) e perfil (B). 1: traqueia; 2: arco aórtico; 3: carina; 4: veia cava superior; 5: átrio direito; 6: átrio esquerdo; 7: artéria pulmonar direita; 8: ventrículo esquerdo; 9: bolha gástrica; 10: ventrículo direito.

te uma concavidade logo abaixo do hilo pulmonar esquerdo, que torna identificável o átrio esquerdo, a não ser nos casos em que haja aumento das dimensões. A face diafragmática é formada pelos ventrículos direito e esquerdo e face inferior do átrio direito. No perfil (Figura 3B), o átrio esquerdo constitui a porção superior do contorno posterior do coração, porém não pode ser separado do ventrículo esquerdo, que completa essa margem inferiormente. Já a margem anterior do coração no perfil é determinada pelo ventrículo direito e átrio direito, seguidos da veia cava superior[2,3].

Aspectos técnicos

Na prática radiológica, várias incidências podem ser utilizadas na aquisição de imagens por radiologia simples. A incidência frontal PA em apneia inspiratória é considerada a aquisição-padrão, pois mantém o coração mais próximo do filme/placa detectora, reduzindo assim o efeito de magnificação do coração, e deve ser idealmente solicitada junto com a incidência em perfil (sobretudo na primeira avaliação radiológica). Ainda de acordo com a direção de penetração dos raios da fonte ao filme, a aquisição anteroposterior (AP) é geralmente indicada para pacientes graves, restritos ao leito, inconscientes ou politraumatizados; quando não é possível realizar a radiografia PA-padrão, estando frequentemente associada à magnificação da silhueta cardíaca e graus insuficientes de inspiração. Incidências adicionais podem ser realizadas em situações específicas, entre as quais: decúbito lateral com raios horizontais (útil para demonstrar mobilização de líquidos pleurais), apicolordótica (melhor avaliação dos ápices pulmonares, lobo médio e língula) e oblíquas (caracterização de lesões parcialmente encobertas por outras estruturas).

As técnicas mais utilizadas para a realização da radiografia de tórax são a de alta quilovoltagem (95 a 125 KV) e de baixa miliamperagem (mA), com distância entre tubo e filme em torno de 180 cm.[2] Ao permitir maior espectro de tons de cinzas, essa técnica facilita a identificação das variações de densidade das múltiplas estruturas torácicas. Devem ser evitadas no tórax as radiografias com baixo KV e alto mA (úteis para identificar calcificações mamárias e cálculos renais), nas quais o marcado contraste branco/preto determina menor escala de cinza.

A radiografia digital oferece algumas vantagens sobre as técnicas que empregam filmes convencionais e écrans, com destaque para a ampla latitude de fatores de exposição e para as facilidades no pós-processamento, armazenamento e transmissão de imagens.

Obtida a radiografia de tórax, procede-se à análise de qualidade e interpretação do exame. Os aspectos a serem considerados estão no Quadro 1.

Análise e interpretação de imagens

Objetivando-se a padronização das descrições e inclusão de todos os itens a serem avaliados, a sistematização da análise radiológica é sempre recomendada.

Vários autores consagraram há décadas uma análise de fora para dentro, na qual se inicia o estudo pelo abdome superior, partes moles, estruturas ósseas (com especial atenção para as fraturas costais – Figura 4) e vai-se adentrando o tórax posteriormente. Seguem-se cúpulas diafragmáticas e espaços pleurais, parênquima pulmonar e sua vascularização, hilos pulmonares, mediastino, traqueia e brônquios-fonte; e, por fim, as estruturas mediastinais, inclusive coração e vasos da base. Cada pulmão deve ser avaliado individualmente e, a seguir, comparado com o órgão contralateral em busca das assimetrias de volume ou densidade.

Embora seja um tanto óbvio reiterar que a densidade em uma imagem radiológica depende não só da densida-

Quadro 1. Análise de qualidade e interpretação do exame

Posicionamento	Verificar se o filme documentou todas as áreas de interesse, incluindo as clavículas e ambos os seios costofrênicos
Centralização	Verificar se a centralização está correta. Para essa análise, observa-se a distância entre as extremidades mediais das clavículas (anteriores), que deverão estar relativamente equidistantes dos pedículos vertebrais (Figura 5)
Inspiração	Além da primeira impressão visual, pode-se adotar como critério qual costela atinge a porção mais central e superior das cúpulas diafragmáticas: extremidade anterior da 6ª ou 7ª costelas ou extremidade posterior do 9º ou 10º arco costal
Exposição	Nas radiografias que utilizam filme (convencionais), deve-se identificar de forma tênue o parênquima pulmonar (cinza escuro), visualizar as silhuetas vasculares e caracterizar os espaços discais dorsais superiores, que não devem ser visíveis sobre o coração. Nas radiografias digitais, este último aspecto é menos válido por conta da facilidade de manipulação dos parâmetros de janela e nível para distribuição da escala de cinzas, com melhor visualização do pulmão retrocardíaco
Movimentação	Radiografias com muita movimentação corpórea ou respiratória devem, na medida do possível, ser repetidas quando houver comprometimento da identificação e da avaliação de estruturas normais e patológicas

de do tecido, mas também da espessura e da localização em relação ao filme, alguns sinais devem ser valorizados. Considerando-se que o ar se apresenta hipoatenuante (preto), em contraponto aos ossos, e corpos metálicos se apresentam com alta atenuação (branco), a gordura e os demais tecidos orgânicos (incluindo coração, vasos, aorta e pulmão consolidado) se apresentam com atenuação intermediária (menor ou maior que a água), de acordo com alguns fatores a serem considerados. Por exemplo, a borda cardíaca ficará mal definida se houver contato anatômico do coração com o parênquima consolidado de uma pneumonia, infarto pulmonar ou tumores mediastinais.

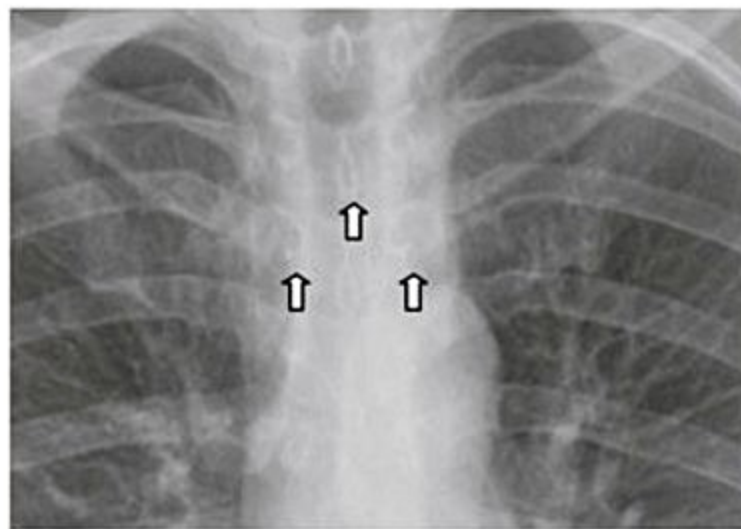



Figura 5. Verificar centralização da radiografia pela equidistância das extremidades mediais das clavículas às apófises posteriores da coluna.

É o sinal da silhueta, no qual estruturas de densidade semelhante que fazem contato anatômico direto entre si têm os contornos indistintos e se fundem visualmente[3]. Esse fato explica, por exemplo, porque um derrame pleural ou uma pneumonia basal à direita se funde ao contorno do diafragma ou porque uma pneumonia localizada no segmento medial do lobo médio ou na língula borra a silhueta cardíaca.

Outro aspecto a ser considerado é que a árvore brônquica intrapulmonar, por ter paredes finas e estar preenchida e circundada por ar, não deve ser habitualmente visualizada nas radiografias simples de pulmões normais. Quando o ar alveolar for substituído por algum processo patológico (p. ex., pneumonia, edema ou infarto pulmonar), o brônquio aerado passa a ser visualizado em meio ao parênquima doente – e, portanto, com densidade diferente –, caracterizando o sinal do broncograma aéreo[2].

As zonas apicais, hilares e retrocardíaca, bem como as áreas localizadas abaixo da cúpula do diafragma são também conhecidas como "áreas ocultas" em virtude da sobreposição de estruturas com densidade semelhantes, o que exige redobrada atenção na análise.

Com a experiência na avaliação de imagens, a redução do volume de lobos ou segmentos pulmonares ou efeito de massa de eventuais formações expansivas intra-

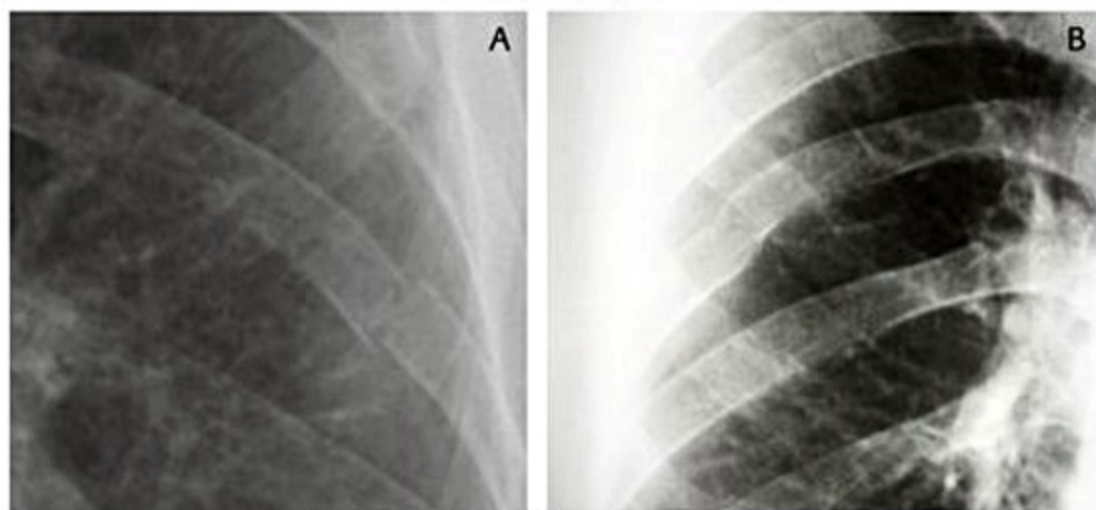



Figura 4. A: Linha radiolucente de fratura. B: Fratura costal com desalinhamento.

torácicas é revelado pelo conseguinte deslocamento de cisuras, hilos ou cúpulas diafragmáticas de suas posições habituais, consistindo em outro importante sinal a ser valorizado na propedêutica radiológica.

O coração e o índice cardiotorácico

Os recentes avanços dos novos métodos (ecocardiografia, tomografia, ressonância magnética e medicina nuclear) na propedêutica cardiovascular relegaram a radiografia de tórax a um papel de importância limitada. Como apenas os contornos externos do coração e dos vasos da base são caracterizados pela radiografia simples, na maioria dos casos apenas o aumento volumétrico de uma ou várias câmaras cardíacas, a disposição dos vasos da base e o aspecto da circulação pulmonar são observados, o que pode eventualmente subsidiar a complementação propedêutica específica. Por conseguinte, é deveras útil ter em mente alguns referenciais anatômicos e a correlação com as estruturas cardiovasculares do mediastino (já descritos no tópico sobre anatomia radiológica do tórax).

O índice cardiotorácico (relação entre o maior diâmetro transverso do coração e o maior diâmetro do tórax) é ainda a medida mais utilizada para a avaliação cardíaca pela radiografia. Mede-se o comprimento horizontal do coração e o divide-se pelo comprimento interno da base do hemitórax ao nível das cúpulas diafragmáticas, classicamente alterado quando superior a 0,5 na incidência em PA e 0,55 em AP[4].

O pericárdio

O pericárdio é mais bem avaliado em outros métodos radiológicos (sobretudo tomografia computadorizada, ressonância magnética ou ecocardiografia) e normalmente não é identificável nas radiografias simples, exceto na vigência de patologia. O acúmulo de líquido no pericárdio resulta em aumento da silhueta cardíaca, o que pode ser bastante difícil de ser diferenciado do aumento volumétrico das câmaras cardíacas pela radiografia simples.

O aspecto "em moringa" (Figura 6) dos derrames volumosos e o aumento abrupto do índice cardiotorácico no pós-operatório de uma cirurgia cardíaca podem indicar uma patologia pericárdica subjacente. De forma não infrequente, também se pode ver formações arredondadas junto aos ângulos cardiofrênicos, principalmente à direita, que podem ser produzidos por lipomas ou cistos pericárdicos, de fácil confirmação pela tomografia computadorizada (Figura 7).

Figura 6. Volumoso derrame pericárdico – coração em "moringa".

Figura 7. Lipoma pericárdico, junto ao ângulo cardiofrênico direito.

Achados radiológicos frequentes na prática cardiológica

Embora a associação dos achados radiológicos cardíacos e pulmonares na prática clínica seja uma constante, por motivos didáticos e para evitar repetição de temas abordados em outras seções deste livro, serão abordados apenas alguns aspectos mais frequentes e específicos referentes às patologias cardiovasculares.

Cardiomegalia e edema pulmonar

No espectro dos achados radiológicos relacionados à insuficiência cardíaca congestiva, são sinais classicamente valorizados a cardiomegalia à custa do aumento volumétrico de câmaras direitas e/ou esquerdas associada ao aumento da trama vascular pulmonar e, eventualmente, ao derrame pleural.

A redistribuição com cefalização do fluxo pulmonar (que torna a trama vascular dos campos superiores com calibre igual ou maior se comparado aos inferiores) é um dos achados radiológicos mais precoces da síndrome congestiva pulmonar de natureza cardiogênica. Com o aumento da pressão venosa pulmonar, tornam-se evidentes sinais de edema intersticial caracterizados por espessamento do feixe peribroncovascular e perda da definição dos contornos, além do surgimento de linhas A, B e C de Kerley representando líquido em septos interlobulares e linfáticos.

As linhas A de Kerley representam espessamento de septos profundos e linfáticos, observadas como longas li-

nhas (5 a 10 cm) direcionadas do hilo para a periferia, mais evidentes nos lobos superiores[2]. As linhas B de Kerley (Figura 8) são as mais frequentemente observadas e representam espessamento de septos interlobulares periféricos, caracterizadas como curtas linhas (até 2 cm) perpendiculares à superfície pleural com predomínio nos campos inferiores[3]. As linhas C de Kerley, menos frequentes, representam linhas B não perpendiculares à superfície pleural, caracterizadas como opacidades reticulares finas em ambos os campos pulmonares inferiores.

Posteriormente, ocorre a transudação alveolar, preenchendo os espaços antes aerados, com surgimento de infiltrado parenquimatoso. Na radiografia de tórax, essas opacidades inicialmente apresentam distribuição peri-hilar simetricamente (aspecto em "asa de morcego" ou "asa de borboleta") e aumentam o acometimento pulmonar paralelamente ao incremento da pressão venosa até tornarem-se difusas.

O edema cardiogênico apresenta-se mais comumente de forma simétrica e bilateral, embora possa ocorrer de forma assimétrica em casos como insuficiência mitral, quando o jato de refluxo é direcionado ao óstio de uma veia pulmonar (mais frequentemente a superior direita), ou associado à doença pulmonar crônica subjacente (quando há redistribuição do fluxo para as regiões menos acometidas, onde ocorre troca gasosa com maior eficiência). Menos comumente o edema hidrostático pode se apresentar de forma lobar, miliar ou nos campos inferiores, dificultando ainda mais o diagnóstico. Outros achados amiúde associados são cardiomegalia ou sinais de aumento do átrio esquerdo (duplo contorno cardíaco [Figura 9], aumento do ângulo subcarinal, elevação do brônquio fonte esquerdo e compressão anterior do esôfago observada na incidência em perfil), além de derrame pleural (usualmente bilateral). O infiltrado alveolar pode ainda apresentar broncogramas aéreos de permeio e rápida mudança do padrão às alterações de decúbito.

A forma não cardiogênica de edema pulmonar em sua forma mais grave (conhecida como síndrome da angústia respiratória aguda [SARA]) pode estar relacionada a diferentes causas, incluindo sepse, infecção pulmonar, trauma torácico e choque, entre outras causas. A apresentação comumente se inicia com opacidades periféricas esparsas evoluindo de forma a confluir em infiltrados maiores que então acometem os pulmões difusamente[5-7]. A SARA possui três fases de evolução (exsudativa, proliferativa e fibrótica) e embora não seja clara a distinção por imagem das primeiras duas, na fase fibrótica é notada transição das opacidades alveolares para um aspecto reticular e retrátil que pode permanecer como sequela. O grau de alteração fibrótica residual tem relação com a gravidade do quadro durante a sua evolução, duração e extensão[5-7].

Apesar de muitas vezes ser impossível a diferenciação entre natureza cardiogênica ou por aumento de permeabilidade do edema pulmonar, alguns aspectos podem pesar a favor de um ou outro. Cardiomegalia, cefalização da vascularização pulmonar, linhas de Kerley, derrame pleural bilateral, início com distribuição peri-hilar e clareamento rápido da imagem radiológica com instituição da terapêutica adequada favorecem a possibilidade da etiologia hidrostática (Figuras 10 e 11)[5-7].

Derrame pleural

Líquido na cavidade pleural apresenta-se de forma peculiar em função das condições pressóricas deste compartimento.

O "sinal do menisco" está presente nas radiografias realizadas em posição ortostática nos casos de derrames livres e sem componente gasoso associado, representando a zona de transição entre onde o derrame é mais espesso inferiormente e menos espesso superiormente (Figura 12).

Nas radiografias AP realizadas em decúbito, é necessário um volume considerável de líquido no espaço pleural para que o derrame se torne evidente, podendo a incidência em decúbito lateral (sobre o lado acometido) com raios horizontais aumentar a sensibilidade para esse

A B

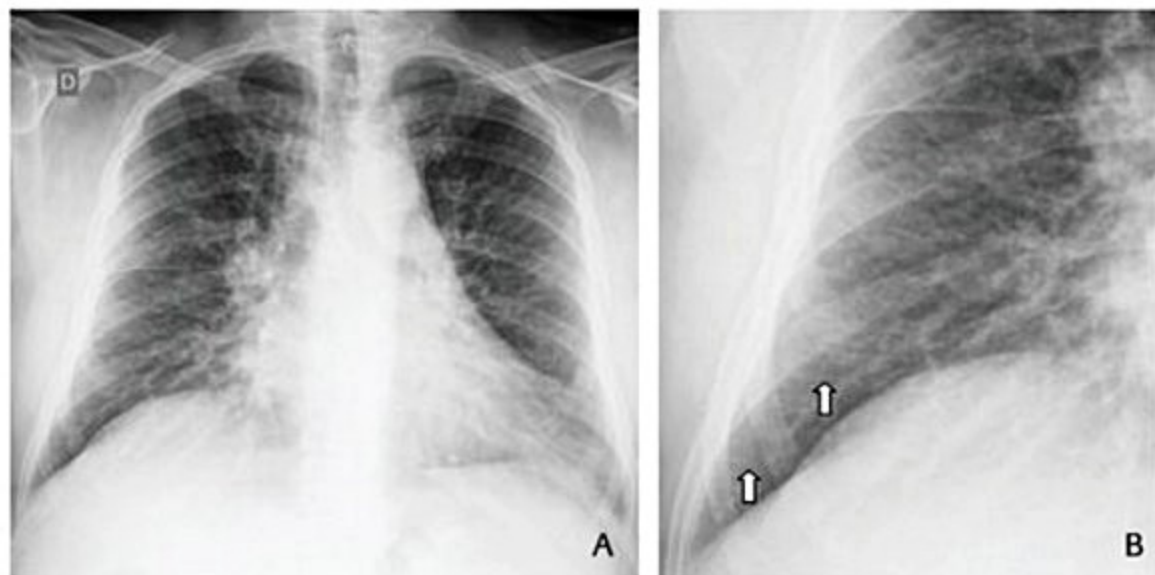



Figura 8. Hilos aumentados e linhas B de Kerley (setas), compatível com congestão pulmonar.

Figura 9. Duplo contorno atrial (seta) indicando aumento atrial esquerdo em paciente com prótese mitral com disfunção.

Figura 11. Melhora significativa do quadro radiológico após tratamento adequado (30 dias após o exame anterior).

Figura 10. Aumento da trama vascular pulmonar e sinais de edema pulmonar cardiogênico em paciente portador de cardiomiopatia isquêmica.

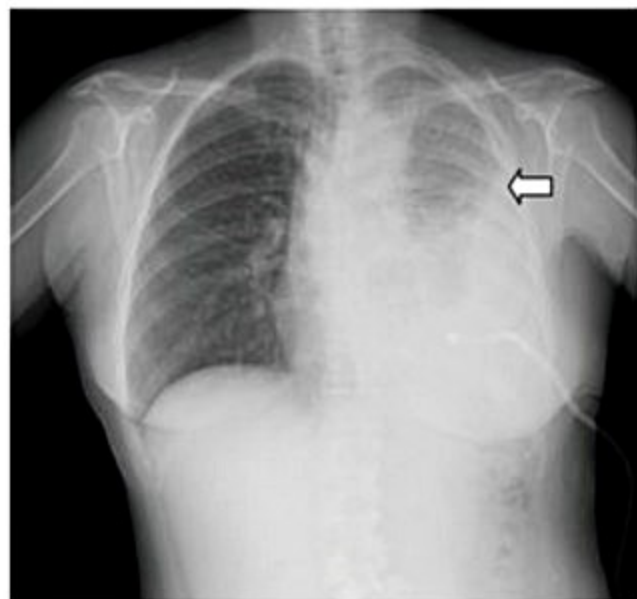



Figura 12. Derrame pleural à esquerda com sinal do menisco (seta).

diagnóstico. Nesses pacientes, sinais que sugerem derrame pleural incluem aumento da atenuação homogêneo e/ou de forma progressiva em direção à base, sem obscurecimento da trama broncovascular.

Com o aumento da quantidade de líquido na pleura, começa a haver obliteração do seio costofrênico lateral e borramento da cúpula diafragmática.

Derrame pericárdico

Como já descrito, o derrame pericárdico apresenta aumento e alteração da forma da silhueta cardíaca, que pode se tornar globosa (Figura 8) ou "em moringa". O aumento da imagem cardíaca pode alargar ainda o ângulo subcarinal. O aumento significativo da imagem cardíaca em exames seriados ou alterações em sua forma devem levar à suspeita de derrame pericárdico.

Alargamento mediastinal

Aneurismas e dissecções da aorta torácica (Figura 13) são causas frequentes de alargamento mediastinal na população em geral (sobretudo em idosos), podendo ser habitualmente confirmados por angiotomografia ou angiorressonância de tórax.

Pacientes submetidos à toracotomia e à manipulação do mediastino frequentemente apresentam edema e formação de hematomas que também levam ao alargamento dos contornos, tornando-os pouco definidos. Cirurgias para revascularização do miocárdio com utilização de artéria mamária interna também podem causar discreto alargamento do contorno mediastinal ipsilateral à artéria interposta em razão da soma do pedículo vascular à imagem mediastinal, embora sejam facilmente detectados os clipes metálicos para a fixação no novo trajeto.

Figura 13. Alargamento mediastinal por aneurisma de aorta ascendente em idoso.

Outras causas de alargamento mediastinal incluem o aumento das artérias pulmonares (Figura 14), linfonodomegalias e processos expansivos do mediastino anterior, inclusive linfoma (Figura 15).

Pneumomediastino e pneumopericárdio

Sinais sugestivos de pneumomediastino na radiografia incluem hipertransparências circundando os grandes vasos, a borda medial da veia cava inferior e a veia ázigos. O pneumopericárdio é mais comumente caracterizado na UTI em pacientes com cirurgia cardíaca recente, geralmente como áreas lucentes ao redor da imagem cardíaca, podendo se estender até as artérias pulmonares principais. Uma tomografia computadorizada é o método-padrão para confirmação desses achados.

Dispositivos de monitorização e suporte

Tubos endotraqueais, sondas digestivas, cateteres venosos, drenos e outros instrumentos ligados ao paciente têm papel relevante nos cuidados em UTI. O posicionamento adequado dos dispositivos é de suma importância para o seu funcionamento e, quando em posição insatisfatória, além de não desempenharem a função esperada, podem contribuir para a deterioração da condição clínica do paciente ou ainda se associarem a complicações potencialmente letais. A avaliação desses dispositivos invasivos tem limitada acurácia pelo exame físico e pode ser mais claramente realizada por imagem. Recomenda-se que seja feita uma radiografia imediatamente após a instalação a fim de avaliar a posição e detectar eventuais complicações[1,8].

A avaliação dos cabos do marca-passo requer duas incidências (frontal e lateral) para que seja possível localizá-los de forma adequada. Os cabos devem ser cuidadosamente observados em toda a sua extensão para que sejam detectadas dobras ou fraturas (Figura 16).

Eletrodos endocárdicos devem estar localizados cerca de 3 a 4 mm abaixo da gordura epicárdica[8], sinalizando uma posição adequada no interior do trabeculado cardíaco. A caracterização da extremidade do eletrodo além do plano adiposo epicárdico pode indicar perfuração da parede miocárdica.

Figura 14. Hilos aumentados em paciente com hipertensão pulmonar.

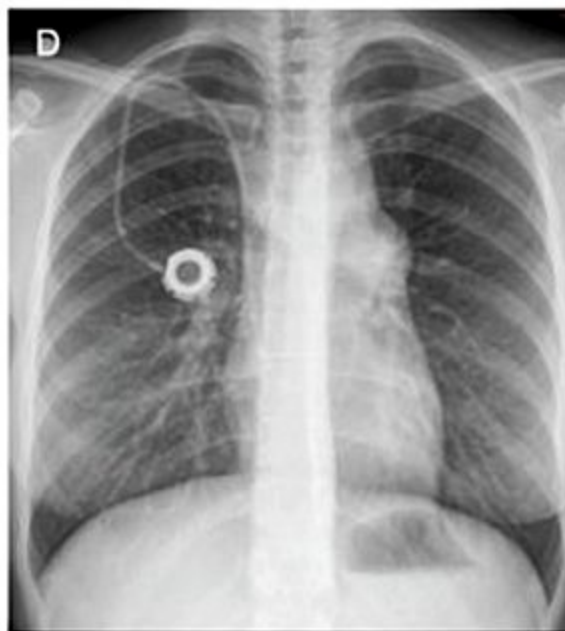



Figura 15. Alargamento mediastinal em paciente jovem com linfoma.

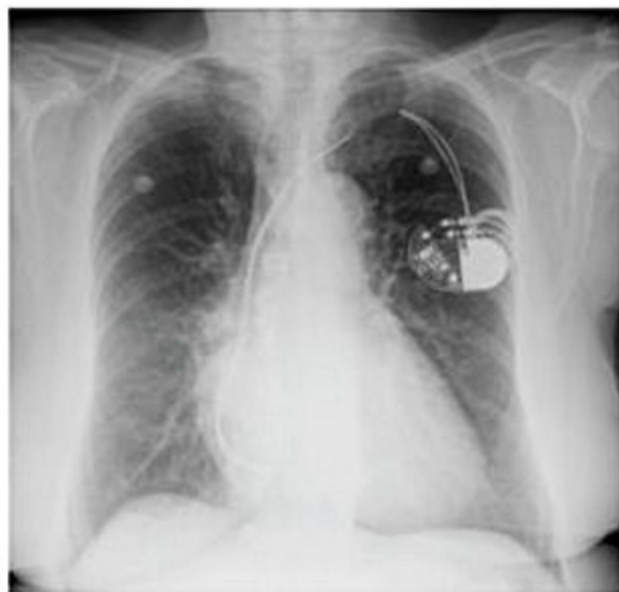



Figura 16. Eletrodos de marca-passo com sinais de descontinuidade (fratura).

Agradecimentos

Agradecemos gentilmente aos Doutores Ricardo Mazzetti Guerrini, Eduardo Seigo Ikari e à Doutora Carolina Sander Reiser pelas imagens cedidas.

Referências bibliográficas

1. American College of Radiology website. ACRSPR-STR practice parameter for the performance of chest radiography. Disponível em: www.acr.org/~/media/ACR/Documents/PGTS/guidelines/Chest_Radiography.pdf [Acesso em 24 jan. 2015].
2. Funari MBG, et al. Diagnóstico por imagem das doenças torácicas. In: Cerri GG, editor. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.
3. Lauand LSL, Souza Junior EB, Andrade, BA, Sprovieri, SRS. Contribuição da interpretação da radiografia simples do tórax na sala de emergência. Arq Médicos da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. 2008;53(2):64-76.
4. Silva CIS, et al., editors. Tórax. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
5. Ganapathy A, Adhikari NK, Spiegelman J, Scales DC. Routine chest x-rays in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2012;16:R68.
6. Godoy MCB, Leitman BS, de Groot PM, Vlahos I, Naidich DP. Pictorial essay: chest radiography in the ICU: Part 1 an 2, Evaluation of airway, enteric, and pleural tubes. AJR. 2012;198:563-81.
7. Horner PE, Primack SL. Chest radiology in the intensive care unit. In: Imaging of the chest. Philadelphia: Muller, 2008.
8. Trotman-Dickenson B. Radiology in the intensive care unit (part I and 2). J Intensive Care Med. 2003;18:198-210; 239-52.

8 Ressonância Magnética na Cardiologia

Thaís Pinheiro Lima
Gabriela Liberato
Cesar Higa Nomura
Luiz Francisco Rodrigues de Ávila

SUMÁRIO

Introdução

Os métodos diagnósticos de imagem na cardiologia de forma geral têm por objetivo realizar avaliações anatômicas/funcionais utilizando o maior número de informações possíveis para detectar alterações estruturais, funcionais ou metabólicas.

A ressonância magnética adquiriu grande importância como método complementar não invasivo na cardiologia, em razão da capacidade de aquisição de imagens com alta resolução espacial e temporal, superando as dificuldades impostas pelo coração em movimento, sendo atualmente o padrão de referência para avaliação da função ventricular esquerda e direita, e avaliação de fibrose miocárdica nas diversas doenças. É também o método mais preciso para caracterização tecidual do miocárdio[1-4].

Por conta de sua crescente disponibilidade e redução de custos, a ressonância magnética cardiovascular está se tornando um método mais acessível ao clínico, desmistificando o conceito de ser somente utilizado por especialistas. Este capítulo tem como objetivo revisar os princípios básicos do método, suas principais indicações, contraindicações e limitações para podermos utilizá-lo de forma adequada na prática clínica diária.

Princípios básicos da ressonância magnética cardiovascular

Mecanismos de formação da imagem

É importante ressaltar que ao contrário da cintilografia miocárdica e tomografia, a ressonância magnética (RM) não utiliza radiação ionizante. De maneira simplificada, pode-se compreender a RM como um grande imã que, através de um campo magnético de alta intensidade, interage com os átomos dos tecidos do corpo humano, e a partir disso são geradas as imagens. O hidrogênio (1H), por ser o mais abundante no organismo, é o mais utilizado.

Contraste

O gadolínio é um metal paramagnético utilizado como meio de contraste em exames de RM. No nosso caso, é utilizado principalmente na realização de angiografia, perfusão para avaliação de isquemia miocárdica e para avaliação de necrose/fibrose. Não há nenhuma relação entre o gadolínio e os contrastes iodados, e suas reações adversas mais graves são infrequentes (0,001 a 0,01%)[5-6].

Ao contrário do iodo, o gadolínio não é nefrotóxico. Porém, sua eliminação é predominantemente renal e, dessa forma, deve ser evitada nos pacientes com insuficiência renal e *clearance* abaixo de 30 mL/min/1,73 m² pelo risco potencial de desenvolver fibrose nefrogênica sistêmica – uma síndrome rara, porém grave, caracterizada por fibrose cutânea, semelhante à esclerodermia, podendo envolver outras estruturas como articulações e fígado[7]. Nos pacientes em diálise, quando os benefícios da

RMC são indispensáveis ao manejo clínico, é recomendado realizar uma sessão de hemodiálise em até 2 horas do procedimento e ao menos mais uma no dia subsequente, sendo a diálise peritoneal menos efetiva[7].

No exame de RMC, muitas informações, como imagens em cines para cálculos de volumes e fração de ejeção, podem ser dadas sem a utilização do contraste.

Contraindicações

Como o exame de RMC não emite radiação ionizante, não devemos nos preocupar com os efeitos deletérios relacionados à radiação. Os problemas mais comuns são relacionados a claustrofobia, excesso de ruído e aquecimento leve em determinadas partes do corpo que geralmente são contornados com orientações pré-procedimento.

De forma geral, pacientes com *stents*, próteses de aorta e próteses valvares podem realizar o exame. Nos pacientes com marca-passo ou CDI de nova geração, é importante verificar o tipo de dispositivo no site www.mrisafety.com, mas, de forma geral, o exame está autorizado desde que seguidos os protocolos de segurança específicos e acompanhados por uma equipe de eletrofisiologistas[8].

As principais contraindicações e dúvidas mais comuns[8] estão listadas no Quadro 1.

Aplicações clínicas

Cardiomiopatias isquêmicas

Avaliação de doença arterial coronária

Na avaliação da doença arterial coronária (DAC), a ressonância entra como método funcional, diferentemente da cineangiocoronariografia (cateterismo) ou da angiotomografia de coronárias, que são métodos anatômicos.

Uma das principais vantagens da utilização da RMC para avaliação de DAC é poder, em um único exame de aproximadamente 30 a 40 minutos, dar ao clínico a informação desejada: se há presença de isquemia, infarto prévio (com quantificação da fibrose) e função ventricular global e segmentar com precisão.

Quadro 1. Orientações sobre o exame

Contraindicações ao exame	Permitido
Marca-passos não compatíveis com RM*	*Stents* coronários (mesmo logo após o implante)
CDI não compatíveis*	Próteses valvares biológicas ou metálicas
Pacientes com clipes cerebrais	Fios de sutura metálica no esterno
Implantes cocleares	Endoprótese na aorta
Fragmentos metálicos nos olhos	Próteses ortopédicas

* Lista completa de dispositivos não compatíveis disponível em: www.mrisafety.com.
Adaptada da II Diretriz de RM e TC cardiovascular da SBC.

A RMC oferece uma abordagem ampla nos pacientes em investigação e avaliação de DAC crônica, por ser capaz de combinar informações sobre isquemia (repouso e estresse) e viabilidade miocárdica.

Para os pacientes em avaliação de DAC, é de grande importância a análise da contratilidade global e segmentar do ventrículo esquerdo. Pela excelente resolução espacial e temporal, a RMC é o padrão de referência na avaliação da contratilidade global e segmentar, quantificação da massa miocárdica, no cálculo preciso e reprodutível dos volumes e na avaliação das frações de ejeção tanto do ventrículo esquerdo como do ventrículo direito[9-10].

Isquemia/perfusão miocárdica

Essa avaliação é realizada observando em tempo real a chegada e a distribuição do gadolínio nas cavidades ventriculares em duas etapas. A primeira etapa é a fase de estresse utilizando agentes vasodilatadores (dipiridamol e adenosina) ou inotrópicos positivos (dobutamina). De forma geral, dá-se preferência ao dipiridamol. A segunda etapa é a fase de repouso, em que as imagens são obtidas de forma semelhante à fase anterior, porém sem o agente estressor.

Uma das principais vantagens da avaliação de isquemia por RMC em relação a outros métodos é a agilidade com que o exame é realizado, possibilitando também análise de outros parâmetros, como contratilidade e fibrose miocárdica. Trabalhos[11-15] comparando a RMC a outros métodos, como o eco sob estresse e cintilografia miocárdica, demonstraram resultados superiores da RMC ou ao menos equivalentes.

Os problemas relacionados à cintilografia nos pacientes coronariopatas de padrão triarterial balanceado ou com alterações eletrocardiográficas como bloqueio de ramo esquerdo não interferem na imagem de ressonância, pois a RMC, além de não expor o paciente à radiação, tem resolução espacial superior[16]. Dessa forma, a RMC é um dos métodos não invasivos de escolha, mostrando eficácia/acurácia próxima à da medida da reserva de fluxo fracionada (FFR), superando a ecocardiografia sob estresse e a cintilografia de perfusão com estresse farmacológico (SPECT)[17].

Realce tardio: infarto — viabilidade miocárdica

A técnica de realce tardio demonstrou ser efetiva com boa correlação com a histopatologia para identificar a presença e a extensão da fibrose miocárdica[18]. Pelo padrão de distribuição do realce tardio, é possível detectar lesões miocárdicas e diferenciar as lesões isquêmicas (infarto agudo ou crônico) das não isquêmicas (infiltrativas, de depósito, hipertróficas, inflamatórias e outras)[19] (Figura 1).

O gadolínio se distribui nos espaços extracelulares e não penetra nas membranas celulares íntegras. Quando há perda da integridade da membrana celular, seu tempo de *wash out* ocorre de forma mais lenta, realçando o tecido. Nos estágios agudos de injúria miocárdica (i. e., necrose), o aumento do espaço extracelular permite a deposição do gadolínio, resultando em uma imagem com intensidade

de sinal diferente (realçada em branco) do miocárdio normal. No infarto agudo, quando evidenciamos áreas de hipossinal entremeadas à área de fibrose, damos o nome de obstrução microvascular (*no reflow*), correlacionado com maiores taxas de eventos cardiovasculares e pior prognóstico. Na fase crônica, o tecido fibroso substitui o necrótico, tornando as áreas de infarto realçadas em branco (hipersinal, assim como na necrose) e o tecido miocárdico normal escuro (hipossinal) (Figura 2).

Existem diversos padrões de realce tardio. Na cardiomiopatia isquêmica com o aumento do tempo de oclusão da coronária, a necrose/fibrose começa do subendocárdio para o epicárdio. Dessa forma, o realce tardio de padrão isquêmico sempre acomete o subendocárdio, respeitando o território da coronária comprometida.

Atualmente, o realce tardio pela RMC é o método não invasivo mais preciso para detectar e quantificar o infarto, mesmo naqueles de menor extensão, bem como

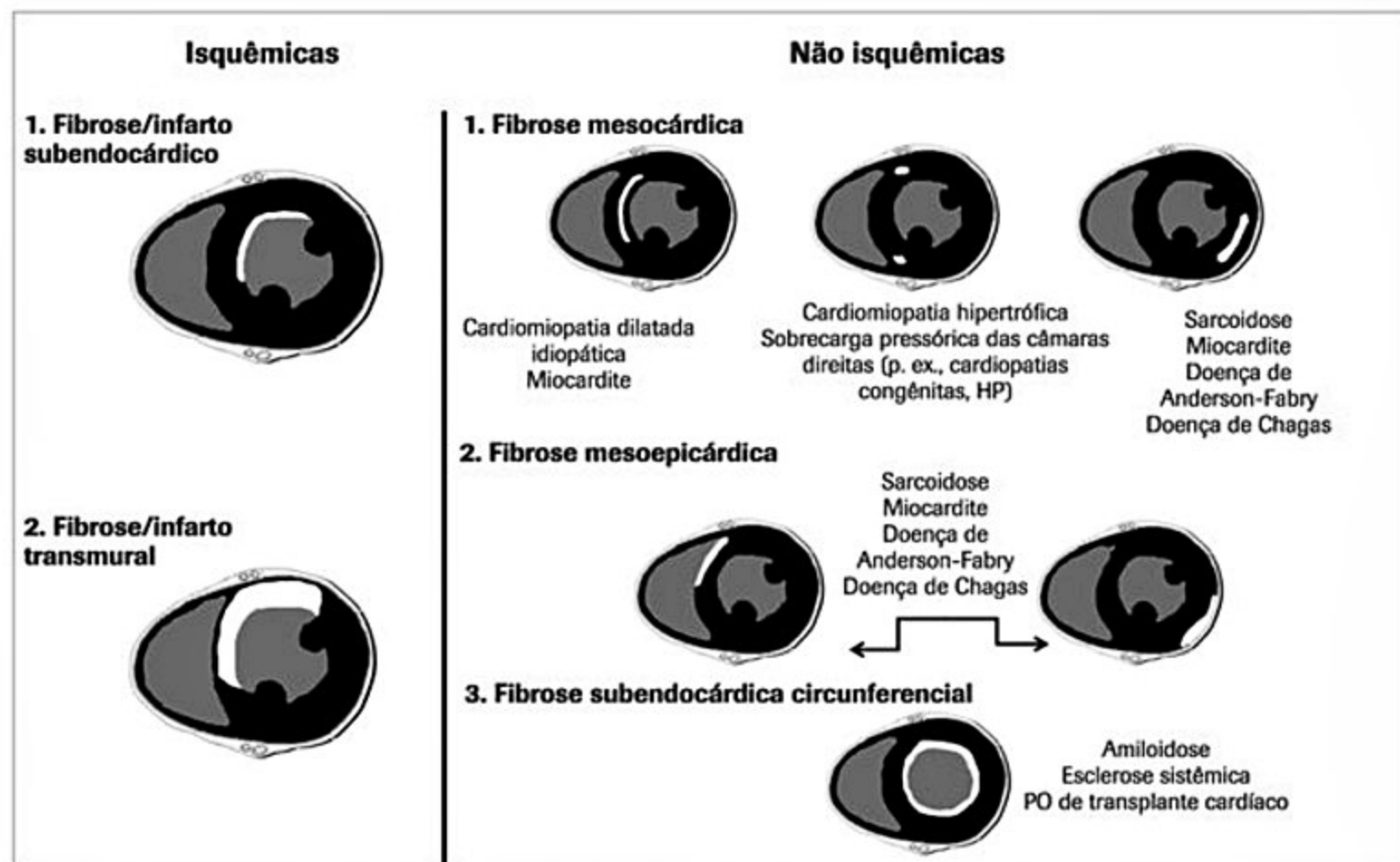



Figura 1. Representações de realce tardio (fibrose miocárdica). Miocárdio íntegro com hipossinal (escuro) e a região de fibrose realçada (branca). Os infartos são fibrose de padrão isquêmico, sempre envolvendo o subendocárdico.
Adaptada de Mahrholdt et al[31].

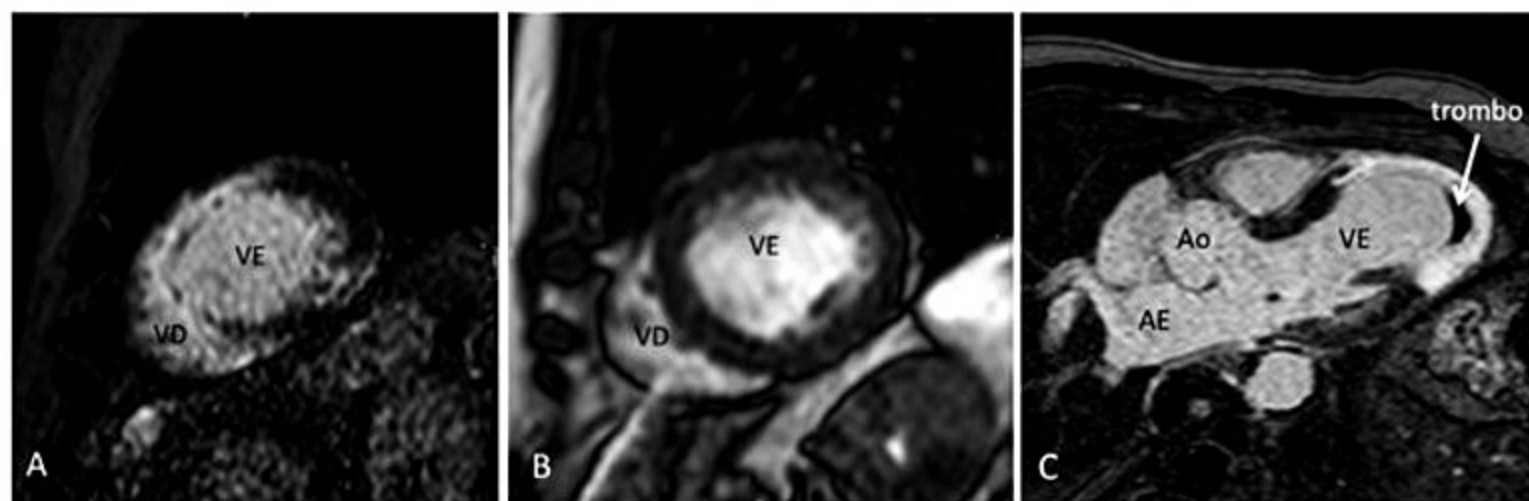



Figura 2. Infarto anterosseptal. Imagens de realce tardio mostrando o miocárdio íntegro com hipossinal (escuro) e a região de fibrose (infarto) realçada (branca). A e B: Imagens de eixo curto do VE, realce tardio (A) e uma imagem correspondente na sequência de cine de um coração normal (B). C: Imagem de via de saída do VE com realce tardio transmural na parede anterior e ápice com trombo apical.

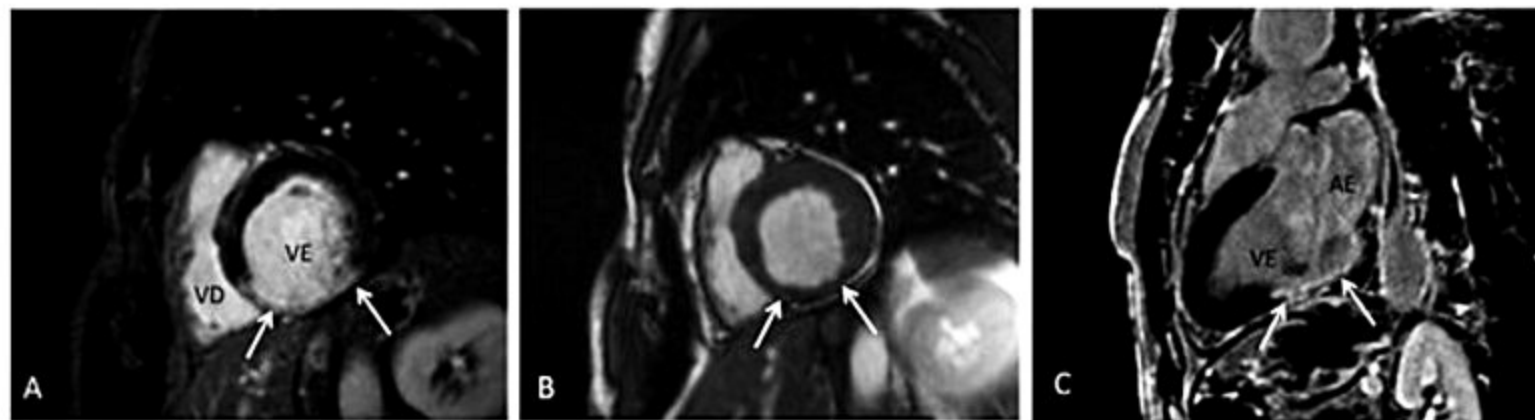



Figura 3. Infarto inferior correlacionando área infartada com afilamento da parede. Imagens da técnica de realce tardio, onde o miocárdio íntegro tem hipossinal (escuro) e a região de fibrose (infarto) aparece realçada (branca). A e B: cortes de eixo curto do VE, com realce tardio (A) e na sequência de cine (B) mostrando afilamento da parede. C: Corte de eixo longo 2 CH.

avaliar a presença de viabilidade miocárdica[20]. A RMC é o método mais acurado para avaliação da massa de fibrose, superando inclusive o PET, pois detecta melhor infartos subendocárdicos[21] (Figura 3).

A recuperação da função sistólica global ou regional do ventrículo esquerdo após revascularização miocárdica é o parâmetro clínico mais usado para definir viabilidade miocárdica e a RMC é considerada o método diagnóstico padrão de referência para predizer o potencial de recuperação contrátil. É importante ressaltar que a avaliação da viabilidade miocárdica por meio da RMC se faz por meio da quantificação da massa de fibrose (técnica do realce tardio), com a vantagem de não exigir o emprego de estresse farmacológico, não envolver o uso de material radioativo e poder avaliar outras complicações secundárias ao infarto, como presença de aneurismas ou trombos intracavitários. Dessa maneira, a pesquisa de viabilidade miocárdica é indicada para pacientes com cardiomiopatia isquêmica, cujo interesse é saber se um eventual procedimento de revascularização promoverá melhora da função sistólica do ventrículo esquerdo. Assim, o potencial de melhora depende de duas condições: o músculo deve estar vivo (ausência ou pequena área de realce) ou isquêmico.

Há algum tempo, vários estudos correlacionam a quantificação da massa infartada com prognóstico, de forma que, quanto maior a massa de fibrose, maior o risco de morte súbita por taquiarritmias ventriculares, com pior prognóstico para o paciente[22-24].

Cardiomiopatias não isquêmicas

A ecocardiografia ainda é o primeiro teste para avaliação do paciente com cardiomiopatias, por ser um exame rápido, fácil de usar e com ampla disponibilidade. Entretanto, por conta da capacidade de várias informações em um único exame, muitos centros experientes consideram a RMC como o melhor método diagnóstico não invasivo para avaliação da etiologia e prognóstico das cardiomiopatias não isquêmicas. Discutiremos a seguir as principais aplicações de interesse para o clínico nesse cenário.

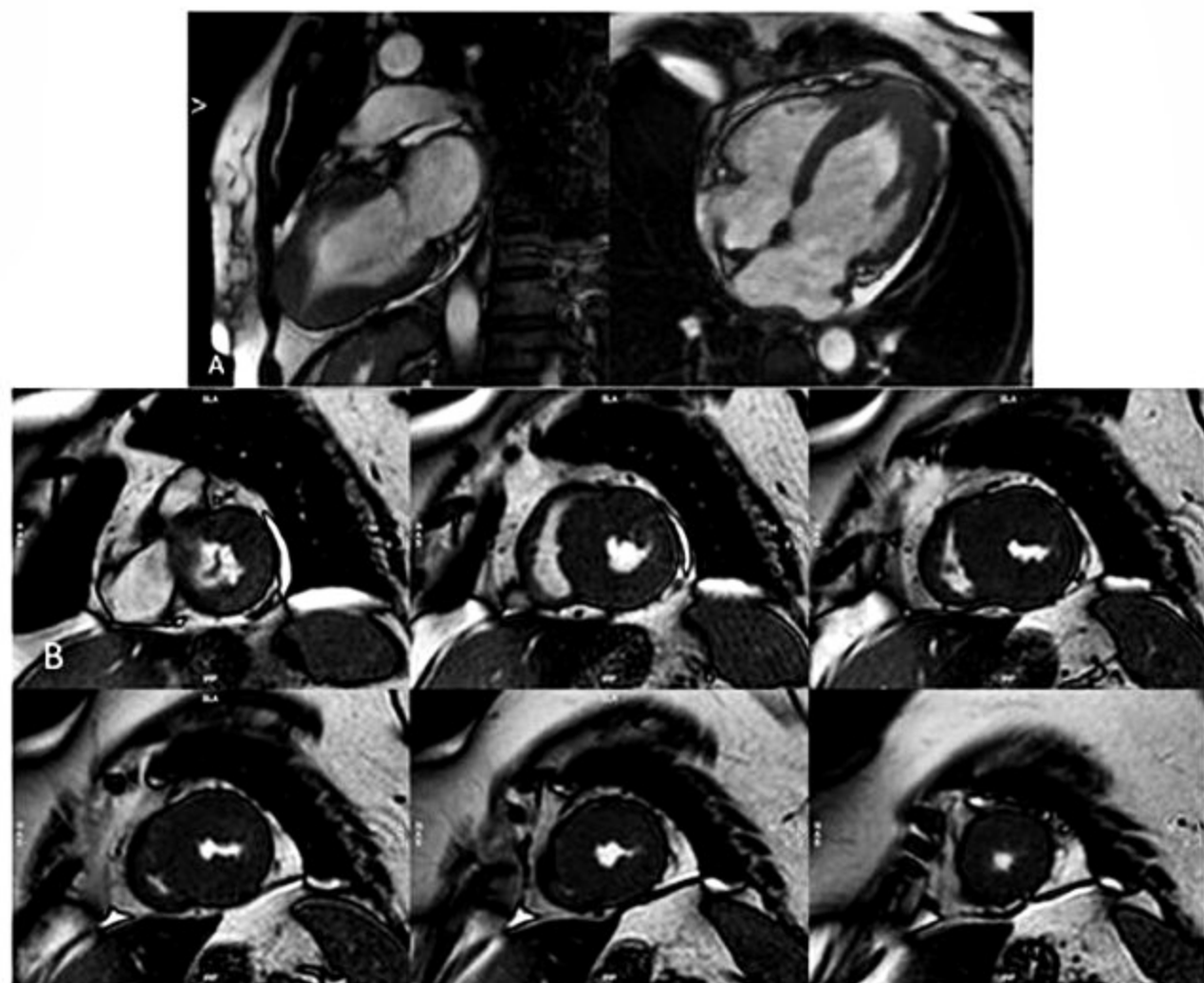
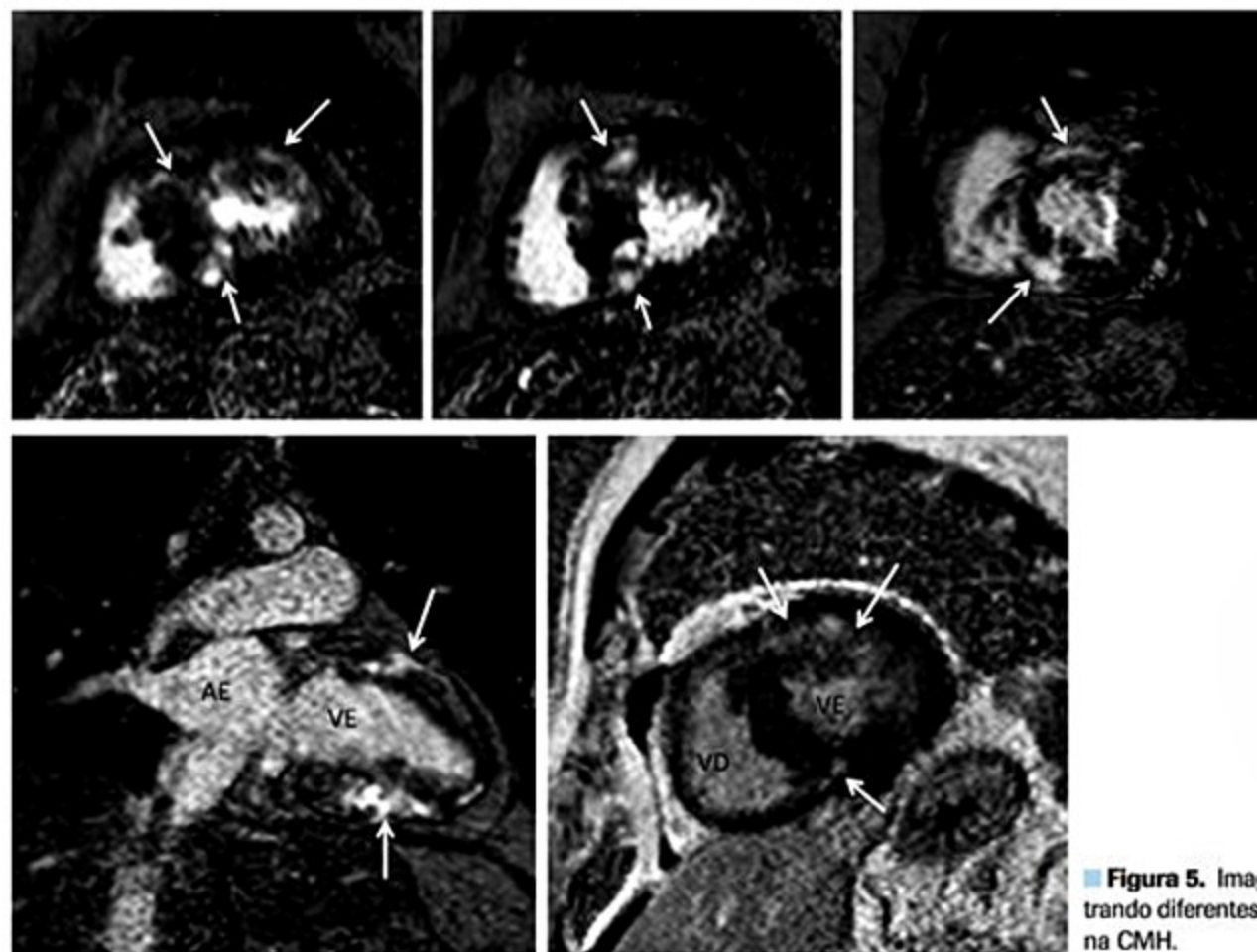
Cardiomiopatia hipertrófica (CMH)

Em razão da análise acurada da massa ventricular esquerda, a RMC é extremamente útil na diferenciação da etiologia da hipertrofia ventricular esquerda, seja ela fisiológica (p. ex., atletas), seja patológica (p. ex., cardiomiopatia hipertrófica). Pela janela ecocardiográfica por vezes limitada e por alguns outros fatores, o ecocardiograma pode subestimar em 20% a hipertrofia ventricular esquerda e também deixar de realizar o diagnóstico em alguns padrões de CMH, especialmente na forma apical e hipertrófico-lateral da doença. A RMC deve ser realizada em todos os pacientes com evidência de hipertrofia, discrepância eletrocardiográfica e ecocardiográfica, assim como é útil em todos os pacientes com diagnóstico definitivo de CMH para quantificação de fibrose miocárdica[25,26] (Figura 4).

A prevalência de realce tardio (fibrose) na CMH pode variar entre 40 e 80% e o padrão é geralmente mesocárdico multifocal, mais frequente nas áreas de hipertrofia. Já está bem sedimentado que a presença e a massa de fibrose se correlacionam com pior prognóstico, por conta do maior risco de arritmias ventriculares e morte súbita, mas ainda não está definido seu papel na indicação de cardiodesfibrilador implantável[27-29] (Figura 5).

Em recente estudo envolvendo 1.293 doentes com CMH, Chan et al.[29] demonstraram que a extensão do realce tardio com massa de fibrose > 15% da massa do ventrículo esquerdo correlacionou-se de forma linear com os mesmos indicadores prognósticos classicamente estabelecidos (comportamento anormal da pressão arterial no teste ergométrico, espessura septal > 30 mm, taquicardia ventricular não sustentada (TVNS) no Holter, síncope não explicada, morte súbita na família), constituindo variável independente de morte súbita. Esses achados abrem discussão à possibilidade de reclassificação do risco arritmogênico por meio da extensão da fibrose miocárdica, especialmente dos pacientes assintomáticos.

Miocardite

A etiologia da miocardite é multifatorial e sua manifestação clínica pode ser extremamente variada e com-

■ **Figura 4.** Imagens de cinerressonância de cardiomiopatia hipertrófica (CMH). A: Eixos longos de CMH apical. B: Cortes do eixo curto do VE (base a ápice) mostrando CMH assimétrica.

■ **Figura 5.** Imagens de realce tardio mostrando diferentes padrões de fibrose (setas) na CMH.

plexa, apresentando-se desde a forma aguda com o paciente procurando o pronto-socorro por dor torácica aguda até casos mais graves de insuficiência cardíaca aguda com choque cardiogênico. Outras vezes a miocardite é diagnosticada nos pacientes crônicos assintomáticos, que estão em investigação de arritmias[30].

Segundo a diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia, a RMC está indicada nas seguintes situações: sempre que há suspeita clínica de miocardite aguda e crônica; nos pacientes com disfunção ventricular de início recente; em pacientes com dor torácica aguda com marcadores de necrose miocárdica elevados e coronárias normais[31].

O realce tardio (necrose/fibrose) na miocardite é variável e com múltiplas apresentações. Na cardiomiopatia isquêmica o realce é subendocárdico, homogêneo, podendo ou não ser transmural e respeitando o território da artéria coronária acometida. Por outro lado, nas cardiomiopatias não isquêmicas o realce é mesocárdico ou subepicárdico, heterogêneo e não respeita o território das artérias coronárias[32,33]. Na prática clínica, a RMC tem aumentado o diagnóstico de miocardite, ajudando a diferenciar dos casos de infarto com coronárias normais ou outras cardiomiopatias.

Com a RMC também é possível diferenciar os casos de miocardite aguda/subaguda da crônica, pela presença de edema miocárdico visualizado nas miocardites recentes (com sequência específica para visualização de edema – T2).

A presença e a extensão do realce tardio se correlacionam com maior ou menor chance de o paciente evoluir com disfunção ventricular e é o principal fator independente de mortalidade cardiovascular. A ausência de realce tardio demonstrou estar relacionada a um baixo risco de morte súbita mesmo na presença de dilatação e disfunção ventricular[34-36] (Figura 6).

Displasia/cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (DAVD)

Na investigação dos pacientes com arritmias ventriculares, devemos considerar a possibilidade de DAVD. A RMC é o principal método para visualização do ventrículo direito (VD), sem limitações de janela acústica. Dessa maneira, permite avaliação detalhada de sua anatomia, função global e regional. A presença de alterações da contratilidade global ou regional do VD, associadas ao volume diastólico indexado (> 110 mL/m^2 para homens ou > 100 mL/m^2 para mulheres) ou fração de ejeção < 40%, constituem os critérios maiores de ressonância para DAVD[37]. Por conta da alta resolução espacial, a RMC consegue visualizar de forma adequada a infiltração fibrogordurosa no VD que ocorre nas fases mais avançadas da doença. Entretanto, esse dado não é necessário para o diagnóstico de DAVD.

Cardiomiopatia chagásica

A cardiomiopatia chagásica é uma miocardite causada pelo *Trypanosoma cruzi*, levando a inflamação e fibrose progressivas. As manifestações clínicas cardiovasculares variam entre diferentes graus de insuficiência cardíaca e arritmias.

Nesse cenário, a RMC é útil na avaliação da fração de ejeção, identificação de aneurismas apicais em dedo de luva e identificação de fibrose miocárdica. Foram identificados diversos padrões de realce e o mais clássico é o mesocárdico ou subepicárdico apical e na parede inferolateral do ventrículo esquerdo[38]. Assim como outras cardiomiopatias, a presença e a extensão da fibrose miocárdica estão diretamente relacionadas ao desenvolvimento de arritmias e ao prognóstico do paciente (Figura 7).

Cardiomiopatias restritivas/infiltrativas

Pertencem ao grupo das cardiomiopatias restritivas doenças que se apresentam com redução da complacência ventricular, provocando uma resistência ao enchimento normal durante a diástole (restrição ao enchimento ventricular esquerdo). Elas podem se subdividir em infiltrativas miocárdicas ou por depósito (p. ex., amiloidose, sarcoidose, hemocromatose, doença de Gaucher, doença de Fabry), fibróticas miocárdicas (p. ex., cardiomiopatia hipertrófica, secundária à radioterapia) e fibróticas en-

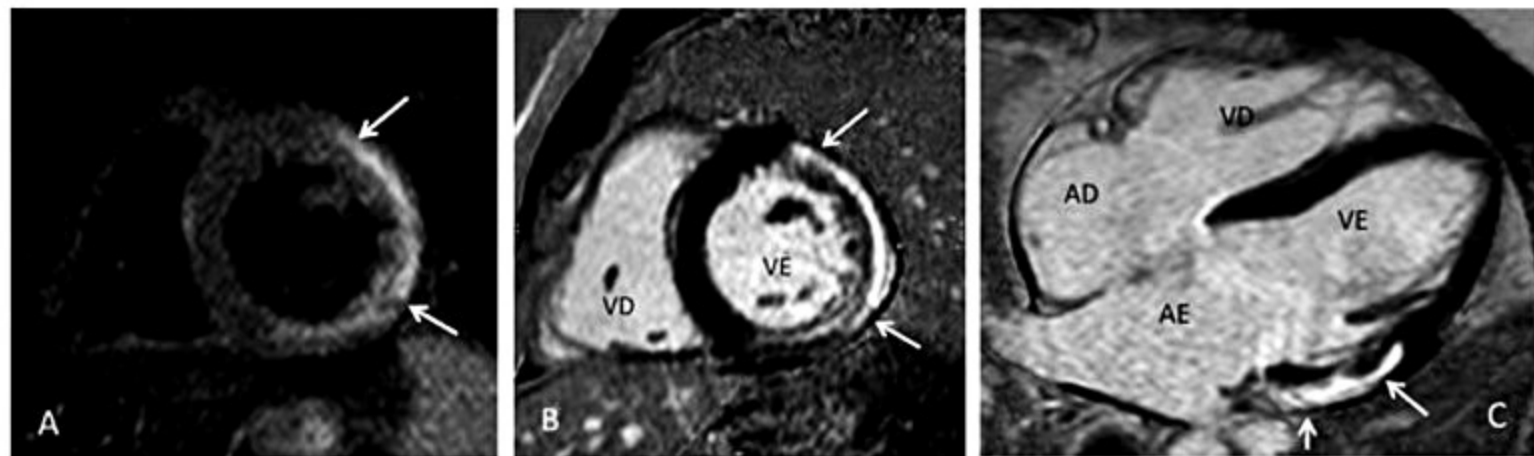
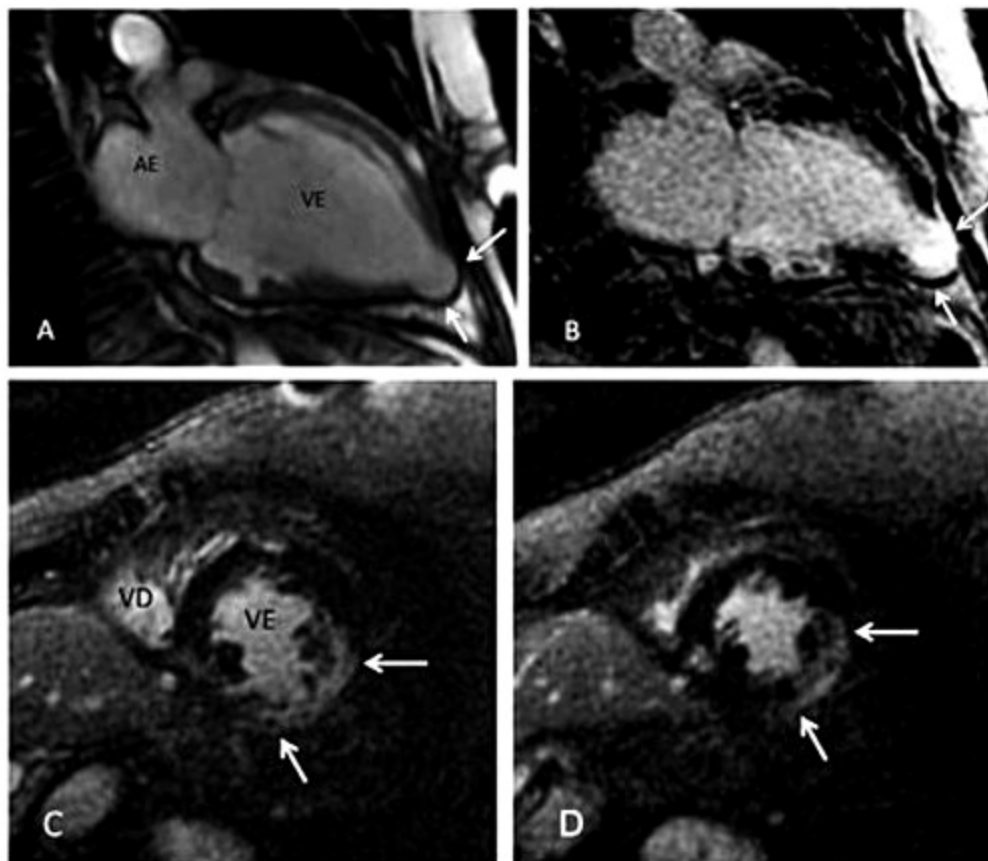



Figura 6. Imagens em eixo curto do VE (A e B). A: Imagem ponderada em T2 (sangue escuro) demonstrando edema miocárdico na parede lateral, sugestivo de miocardite aguda. B e C: Técnica de realce tardio demonstrando necrose/fibrose na mesma região do edema (C).

■ **Figura 7.** Cardiomiopatia chagásica. A e B: Imagens em eixo longo (2 CH) do VE destacando o aneurisma apical, na sequência de cine e realce tardio respectivamente. C e D: Imagens em eixo curto do VE mostrando a fibrose (seta) inferolateral poupando o subendocárdio (padrão não isquêmico).

domiocárdicas (p. ex., endomiocardiofibrose, síndrome hipereosinofílica). Serão abordadas aquelas de maior relevância no dia a dia do clínico.

Cardiomiopatia por sobrecarga de ferro – hemocromatose

A hemocromatose é com mais frequência o resultado de repetidas hemotransfusões, mas pode ser consequente à hemocromatose hereditária (distúrbio genético provocado por mutações do gene HFE ou do gene receptor da transferrina).

Os níveis séricos de ferritina e o ferro hepático, assim como a biópsia hepática, não refletem a sobrecarga cardíaca de ferro. A avaliação de sobrecarga de ferro por RMC é por meio da quantificação do T2* e este tem sido o melhor método para indicar terapia de quelação do ferro e no acompanhamento desses pacientes. Existe evidência de que o tratamento com desferroxamina determina aumento do T2*, tornando-o um marcador terapêutico[39,40]. Quando o clínico solicita avaliação de sobrecarga de ferro cardíaca, a maioria dos serviços de imagem também realiza a quantificação do T2* do fígado (LIC) nesse mesmo estudo.

Desse modo, a RMC para avaliação de hemocromatose é um exame rápido, não sendo necessária a utilização de contraste, que detecta alterações da sobrecarga de ferro antes mesmo do desenvolvimento de insuficiência cardíaca, permitindo medidas seriadas para controle de tratamento.

Amiloidose

A amiloidose é uma doença ocasionada pelo acúmulo de proteína amiloide em vários órgãos do corpo. Os mais frequentemente envolvidos são coração, rim e sistema nervoso. O envolvimento cardíaco é mais comum na amiloidose primária, em que há deposição de imunoglobulinas de cadeia leve, produzidas por plasmócitos no miocárdio, mais comumente decorrentes de mieloma múltiplo.

A RMC tornou-se um método não invasivo bastante eficaz no diagnóstico da doença. As características da imagem são espessamento ventricular, espessamento do septo interatrial, dilatação biatrial e sinais de disfunção diastólica. O realce tardio típico é subendocárdico circunferencial no ventrículo esquerdo, muitas vezes acometendo o ventrículo direito. A dificuldade em anular o sinal miocárdico na técnica de realce tardio também é descrita como critério de alta suspeição da doença[41,42].

Sarcoidose

A sarcoidose é uma doença sistêmica de etiologia desconhecida, caraterizada pela formação de granulomas não caseosos em qualquer órgão, causando desarranjo de suas estruturas teciduais. A apresentação mais frequente da sarcoidose é a de um adulto jovem com linfadenopatia hilar bilateral, infiltrado pulmonar e lesões de pele ou olhos. O coração está acometido em aproximadamente metade dos pacientes com sarcoidose pulmonar; entre-

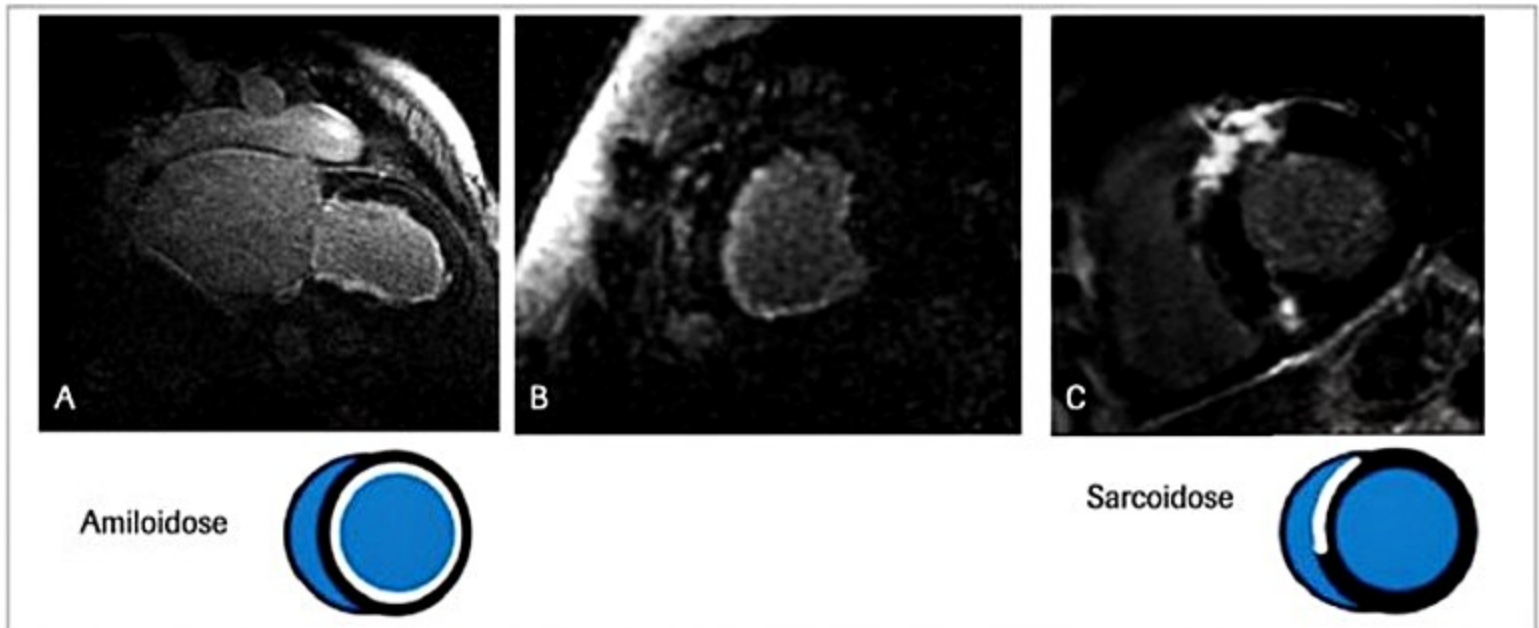



Figura 8. Diferentes padrões de realce tardio (fibrose realçada em branco), conforme a figura-modelo. Realce subendocárdico circunferencial típico de amiloidose e realce subepicárdico anterosseptal na sarcoidose.

tanto, a morte súbita cardíaca é a principal causa de óbito nos pacientes com sarcoidose. Na sequência de realce tardio, o padrão típico é o de fibrose miocárdica no septo interventricular, acometendo mais a face do ventrículo direito[43] (Figura 8).

Doenças do pericárdio

As pericardites podem ter causas primárias ou secundárias. São classificadas, de acordo com a evolução e forma de apresentação clínica, em:

- Pericardite aguda.
- Pericardite crônica.
- Derrame pericárdico e tamponamento cardíaco.
- Pericardite constritiva.
- Pericardite recorrente (Figura 9).

A pericardite aguda manifesta-se como síndrome febril, dor torácica e muitas vezes está associada à miocardite. Já a pericardite constritiva é decorrente do espessamento do pericárdio, com restrição do enchimento diastólico do coração e evolução para diminuição do débito cardíaco.

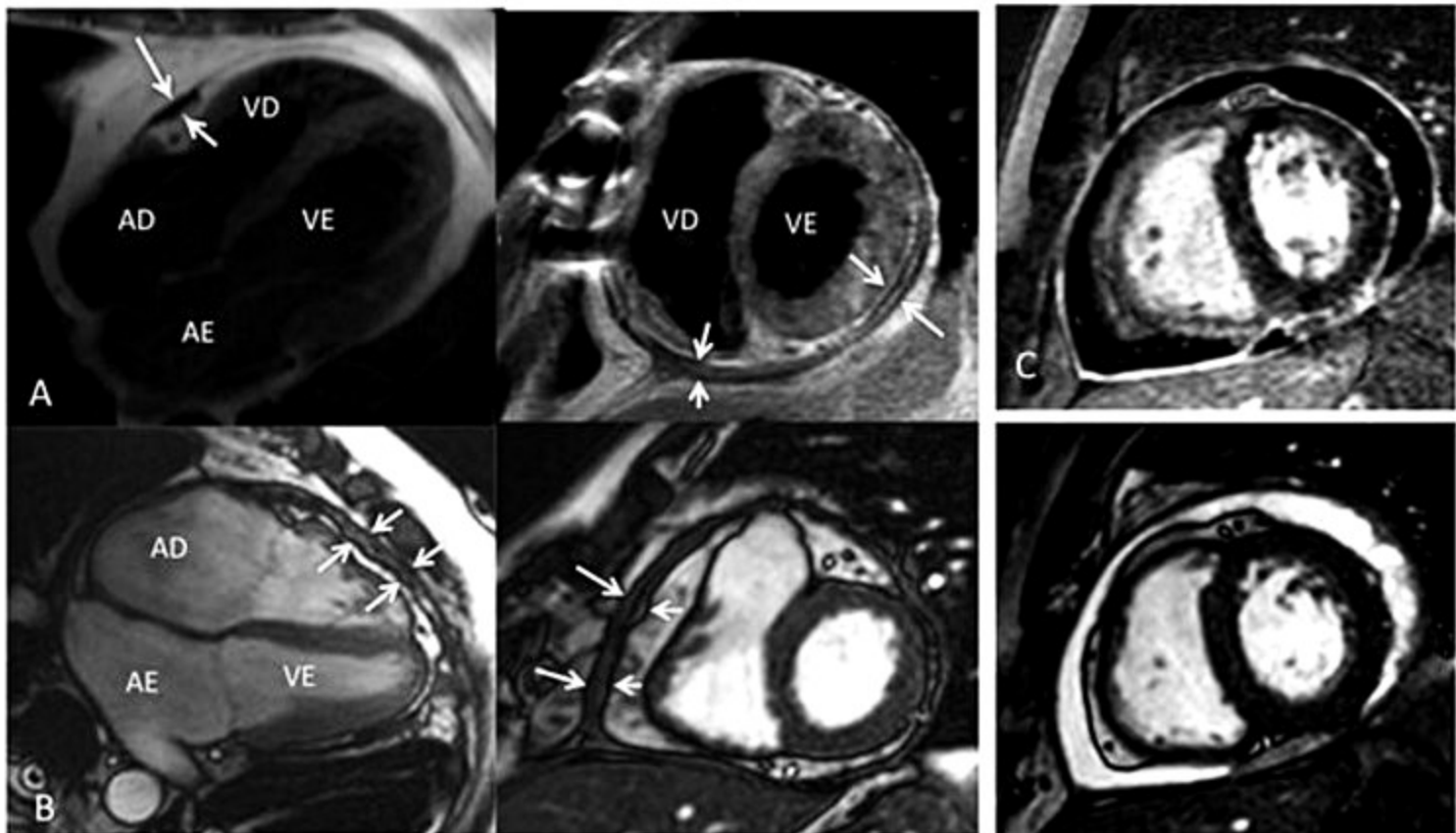



Figura 9. Avaliação do pericárdio. A: Espessamento pericárdico focal e global, respectivamente, destacados nas sequências ponderadas em T1. B: Pericardite constritiva evidenciada nas imagens em cine, mostrando espessamento pericárdico na parede do VD com dilatação atrial. C: Pericardite aguda, destacada pelo realce pericárdico e derrame pericárdico nas sequências de realce tardio e cine.

A RMC tem especial utilidade nas doenças do pericárdio, pois esse método é capaz de caracterizar as diferentes estruturas, afere com detalhes discretos derrames, incluindo os septados, e quantifica com precisão a espessura pericárdica nos locais onde é difícil a avaliação pelo ecocardiograma, avalia anatomia e identifica a presença de restrição ao enchimento ventricular. Atualmente é o método de escolha para diferenciar pericardite constritiva de cardiomiopatia restritiva, bem como na identificação de derrames pericárdicos transudativos e exsudativos/tumorais[44,45].

Avaliação de massas/tumores cardíacos

Os tumores cardíacos primários são raros, sendo os metastáticos os mais frequentes. Os tumores benignos são a maioria dos casos, sendo a incidência principal de mixomas, lipomas, fibroelastomas papilíferos e rabdomiomas.

Em razão da capacidade de aquisição da imagem em toda a região de interesse do tórax e de podermos avaliar em qualquer plano anatômico, associada à alta capacidade de caracterização tecidual, a RMC é o método de escolha para identificação das massas cardíacas e seu diagnóstico diferencial com trombos.

Os trombos captam pouco ou nenhum contraste e permanecem escuros no meio do contraste, já as massas muito vascularizadas (tumores malignos) costumam captar o contraste logo após a injeção dele (perfusão de primeira passagem)[46].

Cardiopatias congênitas no adulto

O papel da RMC nas cardiopatias congênitas é complementar o diagnóstico ecocardiográfico, pois conseguem-se imagens em múltiplos planos, tridimensionais, facilitando a compreensão da anatomia e das estruturas cardíacas. A RMC é o método de escolha para avaliação do ventrículo direito. As vantagens da RMC são ainda maiores nos adultos pós-operados, nos quais a janela ecocardiográfica é ruim[47].

A indicações da RMC são:

- Avaliação da morfologia geral e identificação do situs cardíaco.
- Avaliar função e volumes ventriculares (importante nas indicações de cirurgias).
- Avaliação das doenças das grandes artérias (aorta e pulmonar; p. ex., coarctação de aorta, interrupção do arco, tetralogia de Fallot).
- Avaliação das conexões venosas pulmonares e sistêmicas.
- Avaliação de tubos extracardíacos (p. ex., cirurgias de Fontan, Glenn, Rastelli).
- Avaliação de fibrose miocárdica, correlacionada com prognóstico (Figura 10).

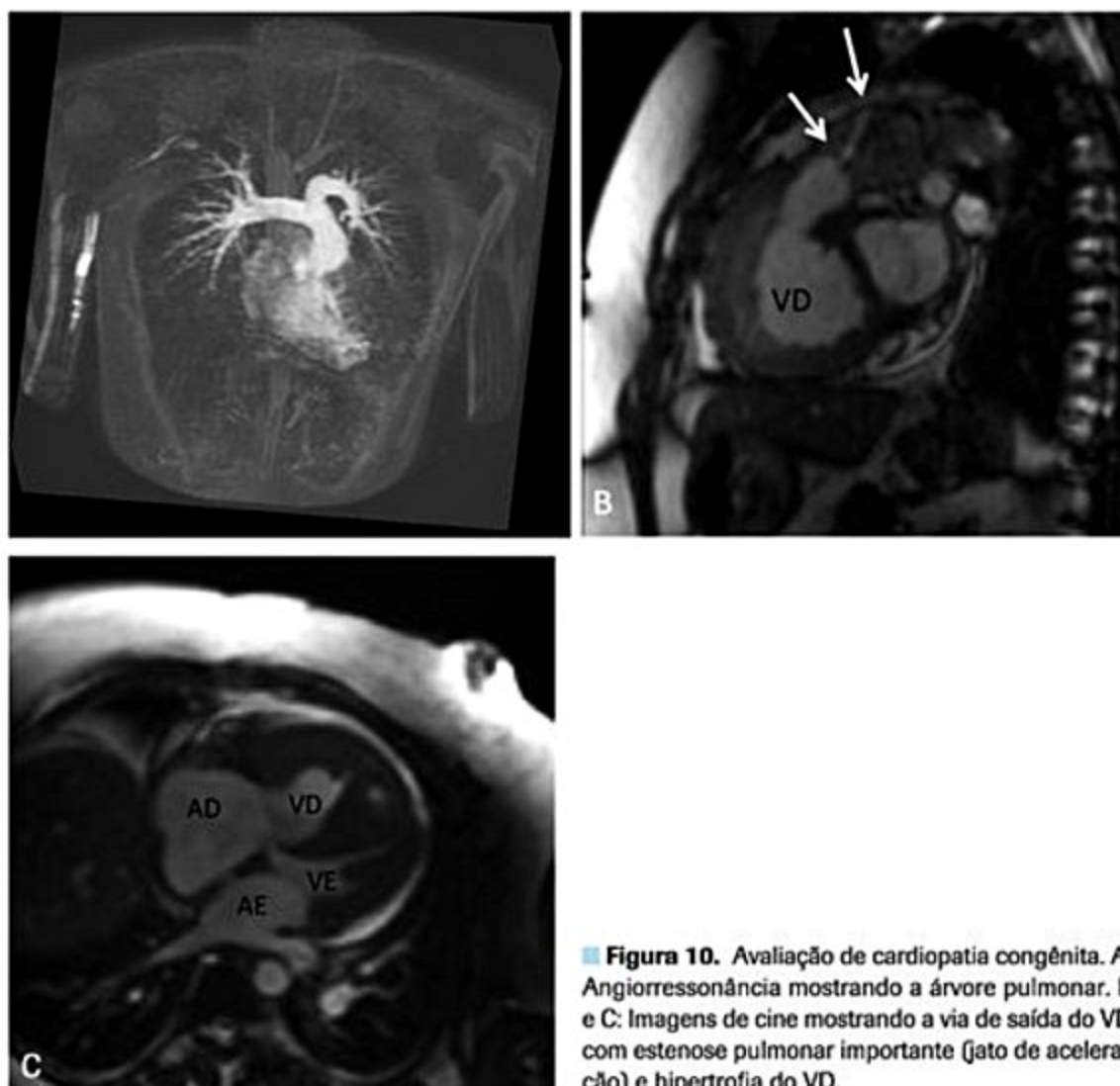



Figura 10. Avaliação de cardiopatia congênita. A: Angiorressonância mostrando a árvore pulmonar. B e C: Imagens de cine mostrando a via de saída do VD com estenose pulmonar importante (jato de aceleração) e hipertrofia do VD.

Valvopatias

Atualmente, a principal etiologia das valvopatias nos países desenvolvidos são as doenças degenerativas. No Brasil, a valvopatia reumática crônica ainda é bastante prevalente.

Por conta da boa disponibilidade e facilidade de realização, o ecocardiograma ainda é o método de escolha para avaliação e acompanhamento das valvopatias. Entretanto, a RMC entra como método acurado quando há discordância entre os exames e a clínica do paciente ou na presença de janela acústica limitada.

As principais vantagens da ressonância são a avaliação das dimensões das câmaras cardíacas, função e massas ventriculares, volumes de regurgitação valvar, detecção de outras doenças associadas (como alteração da anatomia dos grandes vasos) e exclusão de doenças cardíacas não associadas à doença valvar, utilizando a caracterização de fibrose miocárdica[49,50].

As medidas de velocidade de fluxo, área valvar e gradiente pressórico transvalvar pela RMC, com a técnica de contraste de fase, demonstram estreita correlação com o Doppler e o cateterismo em pacientes com estenose mitral e aórtica. Nos pacientes com estenose aórtica, a extensão da fibrose miocárdica está associada a pior evolução no longo prazo, mesmo após a cirurgia de troca valvar.

Em geral, na insuficiência aórtica e pulmonar, utiliza-se apenas a cine com mapeamento de fluxo para calcular os volumes anterógrados e retrógrados pela válvula e fornecer volume e fração regurgitante. Já na insuficiência mitral utiliza-se a técnica combinada e calcula-se a diferença entre o volume ejetado pelo VE na cinerressonância do volume anterógrado que passa pela aorta. Essa diferença é o volume regurgitante mitral, e deste calcula-se a fração regurgitante, dividindo-se pelo volume ejetado.

Referências bibliográficas

1. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. Circulation. 2010; 121(22):2462-508.
2. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M, Hendel RC, Carr JC, et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. Journal of the American College of Cardiology. 2006;48(7):1475-97.
3. Rochitte CE, Pinto IM, Fernandes JL, Filho CF, Jatene A, Carvalho AC, et al. Cardiovascular magnetic resonance and computed tomography imaging guidelines of the Brazilian Society of Cardiology. Arq Bras Cardiol. 2006;87(3):e60-100.
4. Pennell DJ. Cardiovascular magnetic resonance. Circulation. 2010 Feb 9;121(5):692-705.
5. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. Circulation. 2010; 121(22):2462-508.
6. Manual on Contrast Media, American College of Radiology, Version 9, 2013. Disponível em: http://www.acr.org/quality-safety/resources/contrast-manual.
7. Kaewlai R, Abujudeh H. Nephrogenic systemic fibrosis. American Journal of Roentgenology. 2012;199(1):W17-W23.
8. Sara L, Szarf G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, Oliveira AC, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia e do Colégio Brasileiro de Radiologia. Arq Bras Cardiol. 2014;103(6 Supl. 3):1-86.
9. Bellenger NG, Marcus NJ, Rajappan K, Yacoub M, Banner NR, Pennell DJ. Comparison of techniques for the measurement of left ventricular function following cardiac transplantation. J Cardiovasc Magn Reson. 2002;4:255-63.
10. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Board of Trustees Task Force on Standardized Protocols. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols. J Cardiovasc Magn Reson. 2008;10:35.
11. Schwitter J, Wacker CM, Wilke N, Al-Saadi N, Sauer E, Huettle K, et al.; MR-IMPACT Investigators. MR-IMPACT II: Magnetic resonance imaging for myocardial perfusion assessment in coronary artery disease trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative multicentre, multivendor trial. Eur Heart J. 2013;34(10):775-81.
12. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, Brown JM, Nixon J, Everett CC, et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. Lancet. 2012;379:453-60.
13. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur MR, Carlos RC. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2007;50(14):1343-53.
14. Hamon M, Fau G, Née G, Ehtisham J, Morello R, Hamon M. Meta-analysis of the diagnostic performance of stress perfusion cardiovascular magnetic resonance for detection of coronary artery disease. J Cardiovasc Magn Reson. 2010;12(1):29.
15. Lipinski MJ, McVey CM, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic value of stress cardiac magnetic resonance imaging in patients with know or suspected coronary artery disease: a systematic review and meta analysis. J Am Coll Cardiol. 2013;62(9):826-38
16. Lockie T, Ishida M, Perera D, Chiribiri A, De Silva K, Kozerke S, et al. High-resolution magnetic resonance myocardial perfusion imaging at 3.0-Tesla to detect hemodynamically significant coronary stenoses as determined by fractional flow reserve. J Am Coll Cardiol. 2010;57:70-5.
17. Lee DC, Simonetti OP, Harris KR, Holly TA, Judd RM, Wu E, Klocke FJ. Magnetic resonance versus radionuclide pharmacological stress perfusion imaging for flow limiting stenoses of varying severity. Circulation. 2004;110:58-65.
18. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. Circulation. 1999;100:1992-2002.
19. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. N Engl J Med. 2000;343:1445-53.
20. Kim HW, Farzaneh-Far A, MD, Kim RJ. Cardiovascular magnetic resonance in patients with myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2010;55:1-16.
21. Klein AC, Nekolia SG, Bengel FM, et al. Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography. Circulation. 2002;105:162-7.
22. Schwitter J, Arai AE. Assessment of cardiac ischaemia and viability: role of cardiovascular magnetic resonance. Eur Heart J. 2011 Apr;32(7):799-809.
23. Schelbert EB, Cao JJ, Sigurdsson S, Aspelund T, Kellman P, Aletras AH, et al. Prevalence and prognosis of unrecognized myocardial infarction determined by cardiac magnetic resonance in older adults. JAMA. 2012;308(9):890-6.
24. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. Journal of the American College of Cardiology. 2002;39(7):1151-8.
25. Choudhury L, Mahrholdt H, Wagner A, Choi KM, Elliott MD, Klocke FJ, et al. Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2002;40(12):2156-64.
26. Noureldin RA, Liu S, Nacif MS, Judge DP, Halushka MK, Abraham TP, et al. The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson. 2012;14:7.
27. Green JJ, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic value of late gadolinium enhancement in clinical outcomes for hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol Img. 2012;5(4):370-7.
28. To AY, Dhillon A, Desai MY. Cardiac magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol Img. 2011;4(10):1123-37.
29. Chan RH, Maron BJ, Olivotto I. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation. 2014;130:484-95.
30. De Cobelli F, Pieroni M, Esposito A, Chimenti C, Belloni E, Mellone R, et al. Delayed gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance in patients with chronic myocarditis presenting with heart failure or recurrent arrhythmias. J Am Coll Cardiol. 2006;47(8):1649-54.
31. Montera MW, Mesquita ET, Colafranceschi AS, Oliveira Junior AM, Rabischoffsky A, Ianni BM, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Miocardites e Pericardites. Arq Bras Cardiol. 2013;100(4 supl. 1):1-36.
32. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. J Am Coll Cardiol. 2009;53(17):1475-87.

33. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, et al. Update on myocarditis. J Am Coll Cardiol. 2012;59(9):779-92.
34. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, et al. Update on myocarditis. J Am Coll Cardiol. 2012 Feb 28;59(9):779-92.
35. Schumm J, Greulich S, Wagner A, Grün S, Ong P, Bentz K, et al. Cardiovascular magnetic resonance risk stratification in patients with clinically suspected myocarditis. J Cardiovasc Magn Reson. 2014 Jan 26;16(1):14.
36. Francone M, Chimenti C, Galea N, Scopelliti F, Verardo R, Galea R, et al. CMR sensitivity varies with clinical presentation and extent of cell necrosis in biopsy-proven acute myocarditis. J Am Coll Cardiol Img. 2014;7:254-63.
37. Cox MG, van der Smagt JJ, Noorman M, Wiesfeld AC, Volders PG, van Langen IM, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy diagnostic task force criteria: impact of new task force criteria. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2010;3:126-33.
38. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Avila LF, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity. J Am Coll Cardiol. 2005;46(8):1553-1558.
39. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. Eur Heart J. 2001;22(23):2171-9.
40. Anderson LJ, Westwood MA, Holden S, Davis B, Prescott E, Wonke B, et al. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine: a prospective study using T2* cardiovascular magnetic resonance. Br J Haematol. 2004;127(3):348-55.
41. Syed IS, Glockner JF, Feng D, Araoz PA, Martinez MW, Edwards WD, et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2010 Feb;3(2):155-64.
42. Nacif MS, Oliveira Jr AC, Oliveira LB, Martins WA, Moreira DM, Rochitte CE. Qual o seu diagnóstico? Radiol Bras. 2008;41(4).
43. Greulich S, Deluigi CC, Gloekler S, Wahl A, Zurn C, Kramer U, et al. CMR imaging predicts death and other adverse events in suspected cardiac sarcoidosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2013;6(4):501-11.
44. Bogaert J, Francone M. Pericardial disease: value of CT and MR imaging. Radiology. 2013;267(2):340-56.
45. Giorgi B, Mollet NR, Dymarkowski S, Rademakers FE, Bogaert J. Clinically suspected constrictive pericarditis: MR imaging assessment of ventricular septal motion and configuration in patients and healthy subjects. Radiology. 2003; 228(2): 417-24.
46. Motwani M, Kidambi A, Herzog BA, Uddin A, Greenwood JP, Plein S. MR imaging of cardiac tumors and masses: a review of methods and clinical applications. Radiology. 2013;268(1):26-43.
47. Fratz S, Chung T, Greil GF, Samyn MM, Taylor AM, Valsangiacomo Buechel ER, et al. Guidelines and protocols for cardiovascular magnetic resonance in children and adults with congenital heart disease: SCMR Expert Consensus Group on Congenital Heart Disease. J Cardiovasc Magn Reson. 2013; 15(1):51.
48. Cawley PJ, Maki JH, Otto CM. Cardiovascular magnetic resonance imaging for valvular heart disease: technique and validation. Circulation. 2009;119(3):468-78.
49. Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, Pomerantzeff PM, Spina GS, Sampaio RO, et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. J Am Coll Cardiol. 2010;56(4):278-87.
50. Dweck MR, Joshi S, Murigu T, Alpendurada F, Jabbour A, Melina G, et al. Midwall fibrosis is an independent predictor of mortality in patients with aortic stenosis. J Am Coll Cardiol. 2011;58(12):1271-9.
51. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, Sechtem U, Kim RJ. European Heart Journal. 2005;26(15):1461-74

Teste Ergométrico 9

Andréa Marinho Falcão
William Azem Chalela

SUMÁRIO

Introdução

O teste de esforço (TE) continua sendo, mesmo nos dias atuais, a era da imagem cardiovascular, um dos métodos não invasivos mais utilizados na prática clínica da cardiologia, em razão do seu baixo custo, baixo risco, além de grande disponibilidade e fácil realização.

O exercício é um esforço fisiológico comumente utilizado para evidenciar anormalidades cardiovasculares ausentes em repouso e para determinar a adequação da função cardíaca. O teste de esforço é um dos exames não invasivos mais usados para avaliar pacientes com doença cardiovascular suspeita ou conhecida. Pela favorável relação custo-efetividade, principalmente se comparado aos métodos de imagem, grande disponibilidade, fácil execução e alta reprodutibilidade, poderá ter indicação ainda mais abrangente na prática clínica.

O TE tem por objetivo submeter o indivíduo a estresse físico programado e personalizado, a fim de avaliar respostas clínicas, hemodinâmicas, eletrocardiográficas, metabólicas e autonômicas ao esforço[1].

Ergômetros e protocolos

Para a realização do TE são empregados alguns tipos de ergômetros, definidos como instrumentos que permitem medir a potência e o trabalho realizado. A esteira rolante é o tipo de ergômetro que mais bem simula a maioria das atividades físicas, originando testes mais fisiológicos em relação à condição aeróbica do indivíduo, por conta do maior grupo de musculatura envolvida na atividade. A bicicleta ergométrica, apesar do custo e tamanho menores, tem a desvantagem de levar precocemente à exaustão pela fadiga dos membros inferiores, antes de se atingir o objetivo principal do teste diagnóstico, que é a frequência cardíaca máxima. Por isso, atualmente é pouco utilizada.

O protocolo a ser executado em um determinado teste deve sempre levar em consideração as condições específicas do paciente. Para tanto, deve-se proceder a uma escolha individualizada, de tal forma que a velocidade e a inclinação da esteira ou a carga da bicicleta possam ser aplicadas de acordo com a capacidade do paciente testado.

O protocolo de rampa[4] emprega pequenos incrementos na carga a cada estágio, permitindo mensuração mais acurada da capacidade funcional, em especial quando aplicados individualmente, baseados em questionários específicos da atividade física da vida diária do paciente. Além disso, esses protocolos permitem que o médico possa ajustá-los a uma duração ótima do teste, que deve variar idealmente de 8 a 12 min.

Protocolos mais intensos podem ser utilizados em indivíduos fisicamente ativos e/ou em jovens aparentemen-

te saudáveis, sendo os protocolos de Bruce ou de Ellestad[1,3] os mais aplicados.

O protocolo em esteira mais difundido em nosso meio é o de Bruce. Esse protocolo apresenta aumentos progressivos da velocidade e da inclinação (Tabela 1). Como o incremento de trabalho é grande de carga para carga, é preferencialmente indicado para testes de diagnóstico e/ou avaliação da capacidade funcional em indivíduos que possuam algum grau de condicionamento físico.

Outras sugestões para utilizar em esteira rolante: o protocolo de Ellestad (Tabela 2), com aplicação semelhante à de Bruce, emprega aumentos expressivos de carga a partir do terceiro estágio; o protocolo de Naughton (Tabela 3), reservado a indivíduos com limitações físicas importantes, em especial idosos e sedentários, bem como em pacientes em evolução recente de infarto agudo do miocárdio não complicado e em portadores de insuficiência cardíaca compensada. Outros protocolos de esteira são adotados para estudos específicos, como o de Naughton modificado e o de Bruce modificado (Tabela 4), ou o protocolo individualizado, com inclinação e velocidade variáveis, usado para pessoas que não se adaptam aos anteriores e que visa atingir o melhor desempenho durante o exame.

Recentemente tem havido maior interesse por protocolos de rampa[1,2]. São protocolos que permitem aumento constante e contínuo da carga de trabalho (velocidade e inclinação), proporcionando uma melhor estimativa do consumo de oxigênio (VO_2) em comparação a outros protocolos. Permitem maior individualização e adaptação do protocolo às condições do paciente, pois utilizam razão de incremento constante para a intensidade do esforço.

É muito utilizado em associação à medida direta dos gases expirados (ergoespirometria). Pode ser usado tanto para bicicleta como para esteira e tem duração média de 10-12 min e máxima de 17 min[1,2]. Após o aquecimento (primeiro minuto), a inclinação e a velocidade da esteira são aplicadas gradativamente, permitindo um aumento linear de VO_2. Essa metodologia é indicada na avaliação do condicionamento físico de atletas ou indivíduos bem condicionados, como também nos cardiopatas (ICC) cujos níveis de VO_2 constituem critério para indicação de transplante cardíaco. Não há evidências nas diretrizes atuais de indicação para o emprego de protocolos de rampa em TE com objetivo de diagnóstico[1,3,4].

Sistema de registro eletrocardiográfico

Os sinais elétricos emitidos pela atividade cardíaca são captados por eletrodos fixados na pele do tórax. Portanto, deve-se enfatizar a importância da preparação da pele para que os sinais colhidos pelos eletrodos sejam de boa qualidade, condição da qual depende a boa leitura do traçado eletrocardiográfico.

O posicionamento dos eletrodos para a realização do TE encontra-se hoje padronizada. Os principais sistemas usados na atualidade são: o bipolar, o de doze derivações de Mason-Likar, o que usa a central terminal de Wilson e o ortogonal de Frank[5]. No InCor utiliza-se o sistema de Mason-Likar modificado, ou seja, os eletrodos superiores migram para a linha hemiclavicular bilateralmente e os inferiores são transferidos para os respectivos rebordos costais. A análise do comportamento eletrocardiográfico nesse tipo de modificação não mostrou diferen-

Tabela 1. Protocolo de Bruce

Estágio	Tempo (min)	Velocidade (mph)	Inclinação (%)	MET*
1	03:00	1,7	10,0	4,6
2	03:00	2,5	12,0	7,0
3	03:00	3,4	14,0	10,1
4	03:00	4,2	16,0	12,9
5	03:00	5,0	18,0	15,1
6	03:00	5,5	20,0	16,9
7	03:00	6,0	22,0	19,2

*MET: equivalente metabólico (1 MET = 3,5 mL/kg/min⁻¹ de oxigênio).

Tabela 2. Protocolo de Ellestad

Estágio	Tempo (min)	Velocidade (mph)	Inclinação (%)	MET*
1	03:00	1,7	10,0	4,6
2	02:00	3,0	10,0	7,4
3	02:00	4,0	10,0	9,6
4	02:00	5,0	10,0	12,0
5	02:00	5,0	15,0	13,9
6	02:00	6,0	15,0	16,3
7	02:00	7,0	15,0	18,9

*MET: equivalente metabólico (1 MET = 3,5 mL/kg/min⁻¹ de oxigênio).

Tabela 3. Protocolo de Naughton

Estágio	Tempo (min)	Velocidade (mph)	Inclinação (%)	MET*
1	03:00	2,0	2,5	3,2
2	03:00	2,0	3,5	3,5
3	03:00	2,0	4,4	3,7
4	03:00	2,0	5,4	4,0
5	03:00	2,0	6,4	4,3
6	03:00	2,0	7,3	4,5

*MET: equivalente metabólico (1 MET = 3,5 mL/kg/min⁻¹ de oxigênio).

Tabela 4. Protocolo de Bruce modificado

Estágio	Tempo (min)	Velocidade (mph)	Inclinação (%)	MET*
1	03:00	1,5	5,0	3,2
2	03:00	1,7	5,0	3,5
3	03:00	1,7	10,0	4,6
4	03:00	2,5	12,0	7,0
5	03:00	3,4	14,0	10,1
6	03:00	4,2	16,0	12,9
7	03:00	5,0	18,0	15,1
8	03:00	5,5	20,0	16,9
9	03:00	6,0	22,0	19,2

*MET: equivalente metabólico (1 MET = 3,5 mL/kg/min⁻¹ de oxigênio).

ças significativas em relação ao sistema original de Mason-Likar.

Respostas clínicas, hemodinâmicas, metabólicas e eletrocardiográficas

Sintomas

Destaca-se a dor torácica como um dos mais importantes. Tal manifestação, durante o TE, deve ser dividida em angina típica ou atípica e dor torácica não característica, e os aspectos relevantes para a definição da dor, nesses casos, são suas características clínicas e sua reprodutibilidade pelo esforço, nos mesmos valores de duplo produto (ver adiante) em testes seriados. Essa reprodutibilidade é fortemente sugestiva de isquemia do miocárdio dependente do consumo de oxigênio, mesmo na ausência de alterações de ST e, em particular, se a dor cede com o uso de nitratos sublinguais. Cansaço, fadiga e dispneia são essencialmente subjetivos, mas apresentam alta reprodutibilidade na intensidade de esforço em testes repetidos. Eventualmente, podem ser considerados como equivalente de insuficiência ventricular esquerda, quando desproporcionais ao esforço realizado.

Tonturas ou vertigens são sintomas frequentes, mas inespecíficos, sendo cansaço ou dor nos membros inferiores mais evidentes em indivíduos sedentários; representam, muitas vezes, o valor limitante do esforço.

Ausculta

O achado de 3ª e/ou 4ª bulha à ausculta, bem como a presença de estertores pulmonares refletem disfunção ventricular esquerda. O aparecimento ou intensificação de sopro sistólico em área mitral reflete insuficiência mitral aguda ou agravamento de lesão prévia, podendo ser transitório e de etiologia isquêmica. Sibilos à ausculta pulmonar sugerem broncoespasmo induzido pelo esforço.

Frequência cardíaca

Os mecanismos de incremento da frequência cardíaca (FC) em exercício se devem a inibição vagal e descarga adrenérgica. Também a distensão mecânica do átrio direito e, consequentemente, do nó sinusal, o aumento da temperatura corporal e da acidez sanguínea contribuem para o aumento da FC.

A FC apresenta relação linear com a intensidade do exercício, e em máxima não há qualquer ação vagal, demonstrando atividade simpática plena, para o indivíduo atingir a máxima. Nos primeiros minutos da fase de desaceleração, a FC diminui rapidamente por causa da reativação vagal e, posteriormente, há redução da atividade metabólica muscular, que acarreta diminuição da atividade simpática. No entanto, o comportamento da FC na fase de recuperação é variável, dependente da temperatura (do corpo e do ambiente), do tipo e da intensidade do exercício realizado, do nível de catecolaminas circulantes e da acidose metabólica, bem como do grau de condicionamento físico. O parâmetro teórico denominado "FC máxima" varia inversamente com a idade e pode ser previsto por equações simples:

$$FC_{máx} = 210 - (\text{idade} \times 0{,}65) \text{ ou } FC_{máx} = 220 - \text{idade}$$

A elevação desproporcional em relação ao trabalho realizado é usualmente encontrada em sedentários, em indivíduos muito ansiosos, na distonia neurovegetativa, em hipertireoidismo e em estados anêmicos. A incompetência cronotrópica[1] ou dificuldade de aumento da FC frente ao nível de esforço pode ser sinal de coronariopatia ou cardiomiopatia, sendo definida como a incapacidade de atingir 85% da FC máxima prevista ou um valor inferior a dois desvios-padrão da FC máxima, sem outras limitações concomitantes. A queda da FC com a progressão do esforço, apesar de ser um achado raro, apresenta alta correlação com doença isquêmica, sendo critério absoluto para interrupção do esforço.

O retardo na redução da FC no primeiro minuto pós-teste, que pode ser decorrente da diminuição da atividade vagal, tem sido associado a maior mortalidade total[6,7]. Esse achado é definido como uma redução de 12 batimentos por minuto (bpm) ou menos da FC, medida no primeiro minuto pós-teste, quando comparada à FC do pico máximo de exercício e não é influenciado pelo uso de betabloqueadores. Ocasionalmente, indivíduos jovens e sadios, exercitados até a exaustão, podem desenvolver no pós-esforço imediato episódios de bradicardia sinusal e, às vezes, progredir a pausas maiores até segundos de assistolia, resultado de reação vagal reflexa (síncope vasovagal).

RA LA 1 2 3 4 5 6 RL LL

Figura 1. Sistema de doze derivações segundo Mason-Likar. Braço direito: segundo espaço intercostal direito, próximo à raiz do ombro. Braço esquerdo: segundo espaço intercostal esquerdo, próximo à raiz do ombro. Perna direita: acima da crista ilíaca direita. Perna esquerda: acima da crista ilíaca esquerda. Precordiais: nos pontos de V1 a V6 do eletrocardiograma clássico.

A maior causa de interferência na resposta cronotrópica ao esforço é atribuída ao uso de fármacos específicos na realização do exame (betabloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio, digitálicos etc.).

Pressão arterial

É o principal elemento para avaliação indireta da resposta inotrópica do coração em relação ao esforço, conjuntamente ao grau de tolerância ao exercício. Ela tende a aumentar em razão direta da intensidade do exercício, semelhante ao volume sistólico. Ainda não há consenso sobre os valores normais de variação da pressão arterial durante a atividade. Entretanto, sugere-se que diferenças devem ser definidas para idade, sexo e raça. A despeito disso, em condições normais, a pressão arterial sistólica aumenta com a intensidade crescente do trabalho aplicado, em geral até 220 mmHg, e a pressão arterial diastólica mantém-se constante ou oscilando cerca de 10 mmHg. O conceito vigente nas atuais diretrizes de hipertensão reativa ao esforço é o achado de valores da pressão arterial sistólica acima de 220 mmHg e/ou elevação de 15 mmHg ou mais de pressão arterial diastólica, partindo de valores normais de pressão em repouso. Indivíduos com esse tipo de resposta têm probabilidade futura quatro a cinco vezes maior de se tornarem hipertensos em relação àqueles com curva normal[8,9]. Estudo recente em uma grande população assintomática acompanhada por 20 anos demonstrou que, em indivíduos normotensos, o aumento da pressão > 180 x 90 mmHg no segundo estágio de Bruce associou-se a mortalidade cardiovascular duas vezes maior[10]. Portanto, o conceito de resposta pressórica normal ao TE deve ser revisto.

A elevação inadequada da pressão sistólica é sugerida quando seu gradiente intraesforço (diferença em relação ao repouso) é menor que 35 mmHg na ausência de acentuada queda da pressão diastólica, podendo refletir disfunção contrátil do miocárdio. Maior valor preditivo para doença isquêmica grave[1] é a queda do componente sistólico da pressão arterial durante o esforço. O achado de níveis de pressão sistólica ao exercício inferiores ao de repouso é índice de pior prognóstico. Leve hipotensão sistólica no esforço máximo pode ocorrer em indivíduos jovens, bem condicionados. Igualmente, hipotensão arterial no período pós-esforço em indivíduos aparentemente sadios, a despeito de aumentar a incidência de arritmias, não tem associação com morbimortalidade cardiovascular, sendo mais frequente em indivíduos jovens exercitados até a exaustão.

Duplo produto

É o índice não invasivo que melhor reflete o consumo de oxigênio do miocárdio (MVO_2) e corresponde ao produto da pressão arterial sistólica e da frequência cardíaca. A grande importância de sua determinação reside na avaliação do limiar da dor torácica e dos esquemas terapêuticos.

Respostas eletrocardiográficas

Em eletrocardiografia de esforço, o comportamento do segmento ST é o elemento fundamental, pois é o principal marcador de isquemia. No entanto, outras variáveis do exame são analisadas concomitantemente ao segmento ST, tornando a análise multifatorial. Compreendem as modificações das deflexões P, PR, Q, R, S, J, T, U (Figura 2) e as respostas clínicas, hemodinâmicas e metabólicas já comentadas.

Onda P

Normalmente há aumento em sua amplitude com elevação da frequência cardíaca, sendo mais bem avaliada em derivações da região inferior. A observação de aumento da fase negativa na derivação V1 poderia indicar disfunção ventricular esquerda, porém sua análise em eletrocardiografia de esforço tem sido pouco utilizada, em vista de seu baixo valor preditivo positivo para anormalidades cardiovasculares.

Intervalo PR

Tem sua duração diminuída, podendo infradesnivelar por influência da onda T da repolarização atrial. Em alguns casos na fase pós-esforço, pode ter sua duração aumentada, podendo estar relacionado a reativação vagal.

Onda Q

É analisada em derivação lateral CM5 e aumenta de amplitude ao final do exercício em indivíduos normais. A diminuição de amplitude, quando associada a infradesnível do segmento ST, tem forte associação com isquemia de origem obstrutiva. Por outro lado, o aumento de sua am-

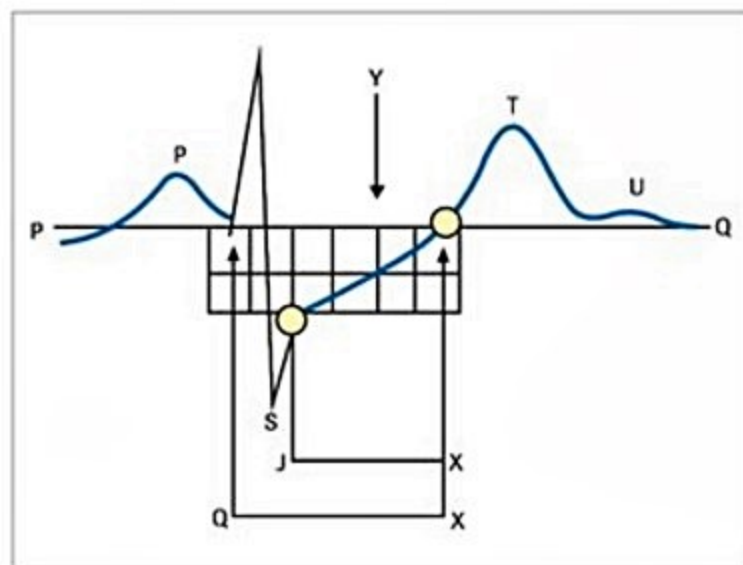



Figura 2. Referenciais utilizados no teste de esforço ergométrico. PQ: linha de base ou de referência (término do segmento PR e início do complexo QRS). J: final de inscrição do QRS e início do segmento ST. Y: dista 80 ms do ponto J; intervalos J-X e Q-X. Resposta normal do segmento ST com infradesnível fisiológico.
Adaptada de: Chalela WA et al[12].

plitude associado a infradesnível do segmento ST aparece mais frequentemente em fenômenos isquêmicos de origem não obstrutiva. Possui pequeno valor quando a deflexão é analisada isoladamente. Não deve ser avaliada em portadores de bloqueios de ramo, região acometida por infarto do miocárdio ou na síndrome de pré-excitação.

Onda R

Do mesmo modo que a deflexão Q, é analisada em derivação lateral, requerendo frequência cardíaca máxima para ser valorizada. Na maioria dos indivíduos normais, ela diminui a amplitude. Também tem pouco valor diagnóstico quando analisada isoladamente, porém, quando sua amplitude aumenta, associada à diminuição de onda Q e infradesnível do segmento ST, apresenta grande associação com fenômenos isquêmicos de origem obstrutiva. A relação ST/R, quando = 0,1, é grande preditor de isquemia, mas, quando < 0,1, pode indicar resposta falso-positiva.

Onda S

Aumenta a amplitude à medida que a deflexão R diminui. Não tem valor específico para diagnóstico de isquemia durante o exercício. No entanto, no atraso final de condução, pode aumentar sua duração refletindo na transição J/ST, simulando pseudodepressões do segmento ST.

Ponto J

Pode apresentar infradesnível sem apresentar significado clínico.

Segmento ST

Os deslocamentos negativos e positivos em relação à linha de base do ecocardiograma são as manifestações mais frequentes relacionadas à isquemia miocárdica. No entanto, assim como o ponto J, também poderá ocorrer infradesnível considerado normal se retornar à linha de base antes de 80 ms. Em relação à sua morfologia, pode apresentar-se sob três formas: ascendente lento, horizontal e descendente. São considerados critérios anormais as alterações quantitativas com os seguintes valores: ascendente lento de 1,5 mm ou mais, medido no ponto Y (80 ms após o ponto J); horizontal com 1,0 mm ou mais, medido na origem do segmento ST (ponto J) e com duração de 80 ms; descendente com 1,0 mm ou mais, medido na origem do segmento ST (ponto J). Nesse caso (morfologia descendente), não é utilizado o ponto Y, pois com frequência se encontra no ramo descendente da onda T. Na prática clínica, o infradesnível de aspecto descendente indica maior gravidade da doença que o horizontal; e ambos, por sua vez, de maior repercussão que o segmento ST ascendente lento. O infradesnível do segmento ST com convexidade superior representa invariavelmente fenômeno isquêmico de origem não obstrutiva.

O infradesnível do segmento ST na fase de recuperação deve ser valorizado de maneira semelhante à sua ocorrência na fase de esforço, independentemente do seu tempo de aparecimento. Na nossa experiência[11], em estudo que incluiu 92 pacientes com resposta isquêmica apenas na fase de recuperação, houve associação com alterações da perfusão miocárdica em 63% deles, sendo 50% com isquemia isolada ou associada a defeito persistente. O aparecimento do infradesnível do ST foi tardio na recuperação, com tempo médio para 1,0 mm de infradesnivelamento de 202 ± 38 s na recuperação. O infradesnível do segmento ST na fase de recuperação apresentou alto valor preditivo positivo (VPP) para alteração da perfusão miocárdica, quando:

1. O tempo de aparecimento foi precoce (VPP de 76,2%).
2. Do aparecimento de angina típica no TE (VPP de 87,5%).
3. Houve aumento da pressão arterial sistólica sob esforço, ≤ 30 mmHg (VPP de 91,3%).

Infradesnivelamento de ST após esforço é um achado que deve ser valorizado, sendo relevante em razão da alta prevalência de alterações da perfusão miocárdica. Também demonstra a importância da observação da fase pós-esforço, que deve ter duração de pelo menos 6 min[1].

Já o supradesnível é um achado pouco frequente (menos de 0,1% dos exames), sendo quantificado como resposta anormal um desvio maior ou igual a 1 mm, medido no nível da junção J/ST (Figura 2). Não há definição de ponto Y para supradesnível. Sua interpretação fica na dependência do local de ocorrência. Em derivações sem a presença de onda Q, salvo em aVR e V1, associa-se a lesões de tronco de coronária esquerda ou proximais (frequente comprometimento da artéria descendente anterior), ou, ainda, a espasmo coronariano. Elevação de ST (outra derivação além de aVR ou V1) em ECG, em repouso normal, representa isquemia transmural. Quando a elevação de ST ocorre de V2 a V4, há correlação com o envolvimento de artéria coronariana descendente anterior; em derivações laterais, a artéria circunflexa costuma estar envolvida; em DII, DIII e aVF, a artéria coronária direita está envolvida.

Alguns fatores estão relacionados a uma maior gravidade das alterações do segmento ST. São eles o tempo de aparecimento: quanto mais precoce a alteração, isto é, cargas baixas de trabalho e nível de frequência cardíaca e pressão arterial menores; duração: quanto maior a persistência na fase de recuperação; magnitude e número de derivações atingidas: quanto maior o infradesnível em número maior de derivações, mais grave será a doença.

Onda T

De morfologia variável, aumentando mais comumente de amplitude em frequências cardíacas elevadas e fases iniciais da recuperação. As alterações encontradas durante e após o exercício são consideradas inespecíficas e sem valor diagnóstico definitivo para isquemia miocárdica. Em derivações com zona eletricamente inativa, a positivação de uma onda T previamente negativa (pseudonormalização de T) tem sido associada às áreas de viabilidade miocárdica.

Onda U

Extremamente difícil de ser analisada em exercício quando presente, em razão da fusão das ondas T e P, decorrente da elevação da frequência cardíaca. É sempre uma deflexão positiva em normais.

Pseudonormalização ou ausência de mudanças na onda T e/ou segmento ST

Anormalidades eletrocardiográficas em repouso (inversão da onda T e/ou depressão do ST) podem retornar ao normal durante episódios anginosos e no exercício em alguns pacientes com doença arterial obstrutiva. Essa modificação infrequente tem sido descrita como pseudonormalização do segmento ST que ocorre por causa do "efeito de cancelamento", situação na qual a normalização do infradesnível prévio do ST é na verdade uma elevação do segmento ST associada à isquemia transmural[14]. Determinado paciente poderá ter seu "melhor" traçado durante um típico episódio de isquemia. No entanto, é importante saber que esse padrão de normalização do segmento ST (pseudonormalização verdadeira) só terá significado isquêmico se houver a presença concomitante de dor anginosa ou de algum equivalente anginoso durante o TE.

Outros padrões de resposta eletrocardiográfica anormal

Distúrbios de condução

Os distúrbios da condução atrioventricular são raros. O bloqueio AV de 1º grau tem caráter benigno, sendo seu aparecimento predominante na fase de recuperação. É observado por vezes em atletas, em virtude da predominância vagal, porém deve ser interpretado à luz de outras variáveis, podendo estar associado à utilização de medicamentos, como os digitálicos. O bloqueio AV de 2º grau, quando induzido sob esforço, pode representar lesão do sistema His-Purkinje. Já o bloqueio AV de 3º grau é de natureza grave, podendo estar relacionado à isquemia grave.

Os distúrbios da condução intraventricular do tipo bloqueio de ramo direito são de caráter benigno na maioria das vezes. Sua presença como distúrbio fixo não invalida as alterações de ST/T em derivações inferiores e laterais, porém não devem ser valorizadas quando presentes em precordiais direitas. O bloqueio de ramo esquerdo indica, em geral, anormalidade quando induzido pelo exercício, e seu valor preditivo para coronariopatia depende da prevalência da doença na população estudada; se fixo, invalida a análise das alterações de ST/T quanto à definição de isquemia. Algumas condições estão frequentemente associadas como degeneração do sistema de condução, miocardites, cardiomiopatias e hipertrofia ventricular esquerda. Às vezes pode ocorrer em pessoas normais.

Arritmias supraventriculares

São fenômenos observados com frequência durante e após o exercício, podendo aparecer tanto em indivíduos normais como em doentes. Apresentam pouca ou nenhuma relação com doença arterial coronária, associando-se frequentemente com doença pulmonar, tabagismo, ingestão de álcool e cafeína. Consideram-se achados anormais: taquicardias paroxísticas, fibrilação e *flutter* atriais, podendo ocorrer em portadores de hipertireoidismo, miocardiopatias ou síndrome de pré-excitação.

Arritmias ventriculares

Apresentam-se com elevada incidência durante e após o exercício, mas podem ser encontradas também em indivíduos normais. Quando presentes em repouso, o aumento da densidade ou da complexidade durante o esforço deve ser considerado. O fato de serem abolidas por aumento da frequência cardíaca não credita caráter benigno. A especificidade para o diagnóstico de isquemia isoladamente é baixa; quanto maior a complexidade da arritmia ventricular associada com outras modificações da análise multifatorial do teste (infradesnível do segmento ST, aparecimento em carga baixa, presença de angina típica), maior será o valor para o diagnóstico de isquemia. As induzidas pelo exercício são consideradas anormais quando ocorrem em número superior a dez extrassístoles ventriculares monomórficas por minuto, manifestando-se durante o exercício ou na recuperação[1]. O achado de extrassístoles ventriculares em dois batimentos consecutivos ou mais, ou, ainda, isoladas, porém representando mais do que 10% dos complexos durante 30 s de qualquer registro do teste, tem sido associado a maior risco de mortalidade cardiovascular[1] em homens assintomáticos.

Avaliação do diagnóstico para doença arterial coronária

A maioria dos estudos[13-16] demonstra sensibilidade entre 50 e 72% (média de 67%) e especificidade entre 69 e 74% (média de 71%). É importante, no entanto, ressaltar as limitações desses valores uma vez que o padrão de referência de comparação é a cineangiocoronariografia, que analisa apenas anatomia coronária. É conhecimento vigente que estágios iniciais da doença arterial coronária podem determinar disfunção endotelial e desencadear respostas anormais da vasculatura coronária, mesmo na ausência de doença obstrutiva. Outra dificuldade é a grande diversidade das populações estudadas, nem sempre superponíveis[17], e o valor preditivo do TE está diretamente relacionado à prevalência da doença na população estudada[18,19]. O TE tende a ser menos sensível em pacientes com infarto extenso de parede anterior e quando é usado um número limitado de derivações. Aproximadamente 75 a 80% das informações diagnósticas do infradesnível do ST induzido por esforço estão nas derivações V4 a V6. O TE é menos específico quando pacientes com resultados falso-positivos são incluídos – aqueles com doença valvar, hipertrofia ventricular esquerda, infradesnivelamento significativo do ST em repouso ou tratamento com digitálicos. O Quadro 1 lista as causas não coronarianas mais comuns de infradesnivelamento do ST induzido por esforço. O resultado falso-positivo está mais as-

Quadro 1. Causas não coronárias de infradesnível do segmento ST

- Estenose aórtica grave
- Hipertensão grave
- Cardiomiopatia
- Anemia
- Hipocalemia
- Hipóxia grave
- Uso de digitálicos
- Esforço súbito excessivo
- Carga de glicose
- Hipertrofia ventricular esquerda
- Hiperventilação
- Prolapso de valva mitral
- Distúrbio de condução intraventricular
- Síndrome de pré-excitação
- Sobrecarga acentuada de volume (regurgitação aórtica, mitral)
- Taquiarritmias supraventriculares

sociado a alterações apenas nas derivações inferiores[3] (D2, D3, aVF) e em níveis altos de exercício.

A análise pré-teste é de fundamental importância para a interpretação do teste. Para tanto, é necessário conhecer a história clínica, os fatores de risco, os sintomas e, em especial, a dor torácica, bem como fazer um exame físico sumário. Os dados devem sempre ser analisados de acordo com a idade e o sexo (Quadro 2). Todos esses parâmetros fazem parte da análise bayesiana da probabilidade, a qual determina que "a probabilidade de um indivíduo ter doença é igual à probabilidade pré-teste desse indivíduo *versus* o índice de probabilidade de o teste ser positivo". Esse índice depende de características peculiares do teste, como sensibilidade e especificidade. Conhecendo essas variáveis pode-se indicar de modo correto o teste de esforço, bem como dimensionar o real valor dos seus resultados.

Gravidade da resposta eletrocardiográfica isquêmica

O resultado do TE tem maior chance de estar alterado em pacientes com doença arterial obstrutiva mais grave, mais extensa e após vários níveis extenuantes de exercícios. Angina e queda da pressão arterial (Figuras 3 e 4) com baixa carga de esforço são parâmetros de exercícios mais importantes associados a prognóstico adverso e doença coronária de múltiplos vasos[20]. Outros marcadores adversos incluem infradesnivelamento do ST de grande magnitude, alterações isquêmicas em cinco ou mais derivações eletrocardiográficas e a persistência dessas alterações tardiamente na fase de recuperação (Quadro 3).

Nas Figuras 3 e 4, observa-se resposta isquêmica com infradesnível do segmento ST de 4 mm com morfologia descendente nas derivações DII, DIII, aVF, V4, V5 e V6 (múltiplas derivações). Baixa carga de trabalho realizada (3 min do protocolo de Bruce) e angina típica.

Escore para o diagnóstico de doença arterial coronária

Análises estatísticas combinando a história do paciente, características da dor, dados hemodinâmicos e a resposta do TE têm mostrado ser melhor preditor de doença arterial coronária que o simples critério eletrocardiográfico do segmento ST[21]. Vários estudos[22-24] mostram que o valor diagnóstico do TE pode melhorar de modo significativo quando se consideram vários fatores na sua interpretação. Embora as diretrizes do ACC/AHA[3] recomendem que se usem equações para melhorar o valor do TE, na prática isso não ocorre com frequência em virtude de suas complexidades. Escores simplificados, como o de Morise, foram desenvolvidos com a intenção de estimar a probabilidade pré-teste[3,25] de haver doença e também para avaliar o prognóstico[31,32] dos pacientes submetidos ao TE. Esses escores foram derivados dessas equações matemáticas resultantes de análises estatísticas multivariáveis. Entre esses, o mais conhecido é o escore de Duke, derivado da fórmula[26]:

$$\text{Escore de Duke} = \text{tempo de exercício} - (5 \times \text{infra de ST}) - (4 \times \text{índice de angina})$$

Índice de angina: 0, ausente; 1, angina não limitante; 2, angina limitante, levando à interrupção do teste.

No trabalho original de Mark et al.[26], em que foi estudada uma população de 2.844 pessoas predominantemente do sexo masculino, 13% estiveram classificadas como alto risco (≤ 11), 53% como moderado (10 a 4) e

Quadro 2. Probabilidade de doença coronária por idade, sexo e sintomas

Idade* (anos)	Sexo	Angina típica	Dor atípica, provável angina	Dor torácica não anginosa	Assintomático(a)
30-39	Homens	Intermediária	Intermediária	Baixa	Muito baixa
	Mulheres	Intermediária	Muito baixa	Muito baixa	Muito baixa
40-49	Homens	Alta	Intermediária	Intermediária	Baixa
	Mulheres	Intermediária	Baixa	Muito baixa	Muito baixa
50-59	Homens	Alta	Intermediária	Intermediária	Baixa
	Mulheres	Intermediária	Intermediária	Baixa	Muito baixa
60-69	Homens	Alta	Intermediária	Intermediária	Baixa
	Mulheres	Alta	Intermediária	Intermediária	Baixa

*Não há dados de pacientes com idade inferior a 30 ou superior a 69 anos, embora a prevalência da doença coronária aumente com a idade. Em alguns casos, pacientes com idades nos extremos das décadas listadas têm chances ligeiramente superiores ou inferiores. Probabilidade alta indica 90%; intermediária, 10 a 90%; baixa, menor que 10%; e muito baixa, menor que 5% de chance de ter DAC[3].

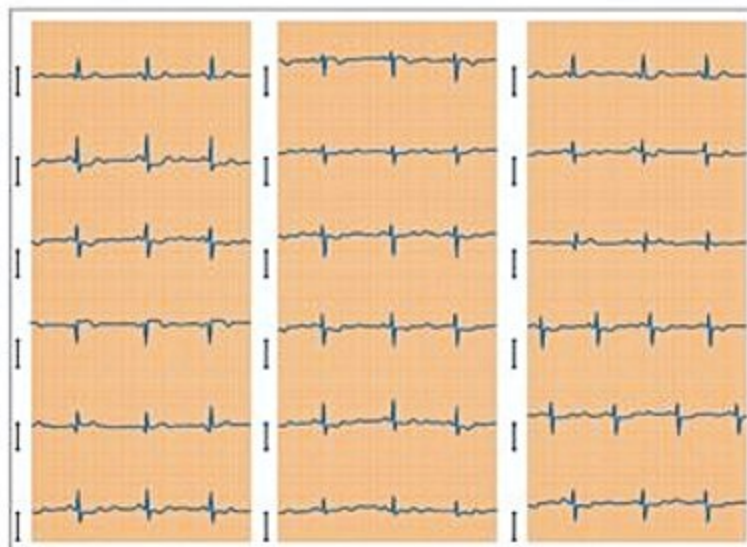



Figura 3. Eletrocardiograma de repouso.

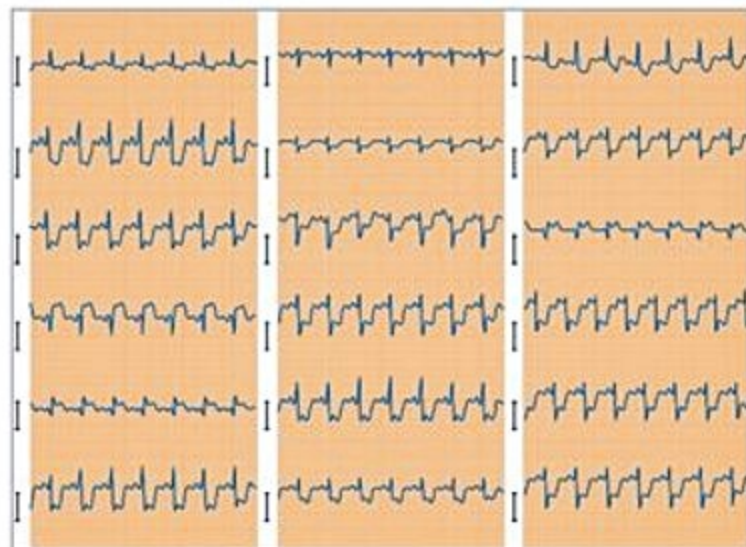



Figura 4. Eletrocardiograma em esforço máximo.

Quadro 3. Parâmetros de exercício associados a prognóstico adverso e doença coronária de múltiplos vasos

- Duração do teste limitado por sintomas: < 6 MET
- Incapacidade de aumentar a pressão sistólica: > 120 mmHg ou diminuição sustentada de = 10 mmHg ou inferior aos valores de repouso, durante exercício progressivo
- Infra ST: > 2 mm, começando em < 6 MET, envolvendo 5 derivações, persistindo por 5 min da recuperação
- Elevação do segmento ST induzido ao esforço
- Angina com baixa carga de exercício
- Taquicardia ventricular reprodutível sintomática ou sustentada (> 30 s)

34% como baixo risco (≥ 5), a partir dos resultados da equação aplicada. Observou-se que, ao final de 5 anos de acompanhamento, só 72% eram sobreviventes naqueles classificados como alto risco e só 62% estavam livres de eventos (mais que 5% de mortalidade/ano e mais que 7% para eventos). Por outro lado, 97% dentre os de baixo risco estavam livres de eventos em 5 anos (mortalidade da população geral, menos que 1% ao ano) para morte e 93% para eventos não fatais (também praticamente igual a população geral).

Portanto, atualmente é possível empregar fórmulas matemáticas que combinam os resultados do teste com vários outros fatores clínicos visando à melhora do poder diagnóstico para a doença arterial coronária. Mesmo conhecendo-se as limitações do TE quando aplicado como avaliação de doença coronária em indivíduos assintomáticos e com baixa probabilidade pré-teste de doença, o menor valor preditivo para reestenose ou enxertos pérvios após a revascularização cirúrgica e a menor precisão documentada para o sexo feminino, continua sendo o método de melhor relação custo-efetividade na investigação da doença coronária.

Indicações

As indicações para o uso do TE baseiam-se exclusivamente nas III Diretrizes sobre teste ergométrico da SBC[1]; os graus de recomendação e os níveis de evidência utilizados estão indicados no Quadro 4.

Na doença arterial coronária

O TE é apropriado para o diagnóstico de doença coronária na maioria dos adultos com risco intermediário da doença (Quadro 5). A importância do uso do TE em pacientes com risco intermediário para doença coronariana está no fato de que o resultado do teste não altera o diagnóstico de pacientes considerados de baixo e de alto risco da doença baseado na idade e em outros dados clínicos (Quadro 2)[1,3].

Nota-se especificamente que o TE está indicado para pacientes com bloqueio de ramo direito ou infradesnivelamento do ST menor que 1 mm em repouso. A interrupção da terapia com digoxina e betabloqueadores não é necessária antes do TE, mesmo que o efeito dessas medicações possa, às vezes, prejudicar a interpretação dos resultados. Entretanto, quando a finalidade for diagnóstica, recomenda-se a suspensão dos medicamentos antes da realização do TE (Quadro 6).

Nos pacientes com suspeita ou confirmação de doença coronária (Quadro 5), o TE é muito útil como parte da avaliação inicial, uma vez que os resultados podem ajudar a identificar subpopulações de alto risco que terão, provavelmente, melhora da sobrevida com a revascularização cirúrgica ou a intervenção percutânea coronariana. O TE também é indicado para pacientes que tiveram mudança significativa da condição clínica, pois o teste pode esclarecer se os novos sintomas são decorrentes da doença coronária. Também se recomenda para pacientes com angina instável após estabilização clínica (Quadro 5).

Após infarto do miocárdio, o TE poderá ser realizado para estratificação de risco (Quadro 5). Permite também avaliar capacidade funcional. Testes submáximos são apropriados antes da alta hospitalar (4 a 6 dias) para avaliação terapêutica, prognóstica e prescrição de atividade física. Se o teste antes da alta não for realizado, testes limitados por sintomas ao redor de 14 a 21 dias após o infarto são apropriados, agora também com finalidades para a reabilitação

Quadro 4. Graus de recomendação e níveis de evidência para uso do teste de esforço	
Classe	**Definições**
I Definitivamente recomendável	
II Recomendável IIa Evidência muito boa IIb Evidência razoável	A realização do exame é aceitável e segura, clinicamente útil, mas ainda não há indicação absoluta para sua realização Considerado exame de escolha Considerado exame opcional ou alternativo
III Não recomendável	O exame não tem utilidade clínica ou pode até ser prejudicial.
Níveis de evidência	**Definições**
A	Múltiplos estudos que incluíram grande número de pacientes
B	Número limitado de estudos / pequeno número de pacientes
C	Dados de consenso de especialistas

* De acordo com as III Diretrizes sobre teste ergométrico da SBC[1].

Quadro 5. Indicações do teste de esforço na doença arterial coronária

Classe	Indicações
I	▪ Pacientes com probabilidade pré-teste intermediária para DAC, baseada em idade, sexo e sintomas (nível B) ▪ Pacientes com SCA de baixo risco, após estabilização clínica e hemodinâmica, sem disfunção ventricular ou arritmias complexas (avaliação de prognóstico nível B) ▪ Pacientes admitidos em unidades de dor torácica e sintomas atípicos (nível B) ▪ Avaliação de prognóstico em pacientes com DAC estável (nível C)
IIa	▪ Pacientes com suspeita de angina vasoespástica ▪ Avaliação seriada de pacientes com DAC em programas de reabilitação cardiovascular (nível B) ▪ Avaliação de indivíduos assintomáticos com mais de dois fatores de risco (nível B) ▪ Avaliação de terapêutica farmacológica (nível B)
IIb	▪ Pacientes com alta ou baixa probabilidade de DAC, de acordo com idade, sexo e sintomas (nível B) ▪ Avaliação após intervenção coronária percutânea e após cirurgia de revascularização miocárdica (nível B) ▪ Avaliação prognóstica e evolutiva de DAC, anual, de acordo com a condição clínica (nível B) ▪ Investigação de alterações de repolarização ventricular no ECG de repouso (nível C) ▪ Complementação de outros métodos que tenham evidenciado suspeita de DAC (nível B) ▪ Avaliação de risco em cirurgia não cardíaca, em pacientes com baixo risco cardiovascular (nível C) ▪ Perícia médica: pesquisa de DAC obstrutiva para fins trabalhistas ou de seguro (nível C)
III	▪ Diagnóstico de DAC em pacientes com BRE, WPW ou ritmo de MP, depressão do segmento ST superior a 1 mm ou hipertrofia ventricular esquerda no ECG de repouso, uso de digitálicos (nível B) ▪ Pacientes com SCA não estabilizada ou em evolução (nível B) ▪ Lesão significativa de tronco de coronária esquerda ou equivalente conhecida (nível B)

DAC, doença arterial coronária; BRE, bloqueio de ramo esquerdo; WPW, Wolff-Parkinson-White; MP, marca-passo artificial; SCA, síndrome coronária aguda.

cardíaca. Se for realizado o teste antes da alta, outro teste limitado por sintomas deve ser realizado de 3 a 6 semanas após o infarto[3,4]. Deve ser realizado sempre em ambiente hospitalar a partir do quarto dia pós-infarto em pacientes que evoluíram clinicamente em grupo I de Killip, estando assintomáticos no momento do teste e em vigência de medicação, o qual deverá ser submáximo ou sintoma-limitante ou com nível de esforço pré-fixado (5-6 MET). Emprego de protocolo atenuado (Naughton ou o modificado) é recomendado. O método é seguro, com risco muito baixo de complicações: evento fatal (IAM ou ruptura cardíaca), 0,03%; não fatal (IAM ou parada cardiorrespiratória), 0,09%; e arritmias complexas (taquicardia ventricular), 1,4%. As principais variáveis prognósticas do teste são: infradesnível do ST; e/ou baixa capacidade funcional (< 5 MET); e/ou angina intraesforço e/ou queda da PA sistólica.

Após revascularização miocárdica, o TE pode ser realizado a partir do 45º dia (teste submáximo) e, na evolução, quando houver mudança no quadro clínico. Em pacientes com sintomas, o TE pode ser usado para identificar causa cardíaca de angina recorrente. No entanto, a acurácia limitada impede o uso do TE isoladamente como rotina nessa população, já que, para o manuseio clínico do paciente pós-cirurgia, é importante determinar a presença e extensão da isquemia, podendo ser necessária associação

Quadro 6. Tempo de suspensão dos medicamentos para a realização do teste de esforço, com finalidade diagnóstica

Medicação	Dias de suspensão
▪ Amiodarona	60
▪ Betabloqueadores	7
▪ Bloqueadores dos canais de cálcio	4
▪ Digoxina	7
▪ Antiarrítmicos	5
▪ Nitrato	1
▪ Metildopa e clonidina	1

Observação: O fenômeno de rebote pode ser evidenciado na suspensão dos betabloqueadores e de alguns agentes anti-hipertensivos; salienta-se a necessidade de retirada gradual dos fármacos antes do exame.

de um método de imagem. Em pacientes assintomáticos e com revascularização completa, o TE tem baixo valor preditivo para eventos futuros, podendo ser útil quando a probabilidade de progressão de DAC ou oclusão dos enxertos é maior, ou seja, além de 5 anos pós-cirurgia, com sintomas de isquemia miocárdica, diabéticos, pacientes em hemodiálise ou sob uso de imunossupressores. É importante ressaltar que a normalização do segmento ST ao TE pode não ocorrer. De 9 a 30% persistem com teste positivo pós-procedimento, mesmo com revascularização completa e enxertos pérvios[3]. As variáveis que melhor refletem o sucesso do procedimento, quando comparadas ao teste prévio, são as mudanças:

- Hemodinâmicas: aumento da FC e PA sistólica máximas, aumento do duplo produto superior a 30.000, que tem boa correlação com enxertos pérvios mesmo em presença de alterações do segmento ST e, quando inferior a 25.000, tem relação com disfunção ventricular ou oclusão dos enxertos e pior prognóstico.
- Melhora da angina em 90% dos pacientes e aumento do tempo de tolerância ao exercício[3].

O TE em indivíduos pós-intervenção coronária percutânea objetiva a abordagem não invasiva da reestenose, fornecendo informações clínicas e prognósticas úteis para decisão clínica e controle evolutivo da doença. Segundo Bengtson et al.[28], 25% dos pacientes assintomáticos com reestenose apresentam isquemia silenciosa ao TE. O TE tem sensibilidade baixa, variando entre 40 e 50%[4,29]. Em metanálise realizada por Garzón et al.[30], a sensibilidade foi de 46% e a especificidade de 77%, considerando-se reestenose lesão acima de 50%. Quando considerada acima de 70%, a sensibilidade aumentou para 50% e a especificidade para 84%. Deve-se ressaltar, porém, que pacientes com lesões moderadas podem não apresentar alterações em provas funcionais não invasivas. Possivelmente o TE tem valor para avaliação da capacidade funcional e para o acompanhamento de lesões em vasos não tratados. O Adore (Aggressive Diagnosis of Restenosis)[31] foi o primeiro estudo prospectivo e multicêntrico para avaliar a melhor estratégia de acompanhamento após intervenção coronária percutânea em 348 pacientes uniarteriais. Os pacientes foram randomizados para realizar TE e TE associado a cintilografia miocárdica, 6 semanas e 6 meses após o procedimento. Não houve diferença significativa quanto à ocorrência de eventos (nova intervenção ou cirurgia de revascularização) entre as duas estratégias ao final de 9 meses de acompanhamento. Mais recentemente, no estudo Adore II[32] foram randomizados 84 pacientes de alto risco (múltiplas intervenções coronárias, diabete, intervenção coronária em terço proximal da artéria descendente anterior ou Feve inferior a 35%). Também não houve diferença quanto à incidência de eventos ao final de 9 meses, mas foi observada melhor capacidade funcional nos pacientes que realizaram o TE 6 semanas e 6 meses após intervenção.

Nas mulheres, a prevalência da doença coronária é mais baixa quando comparada ao homem, provocando maior dificuldade diagnóstica no TE, em especial na mulher mais jovem, com mais resultados falso-positivos. No entanto, as estratégias do TE devem ser as mesmas dos homens. As diretrizes não recomendam exame de imagem como teste inicial para doença coronária em mulheres, exceto nas diabéticas (risco 7 a 8 vezes maior de DAC do que em não diabéticas)[1,3,4]. O recente estudo Women (What is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women)[34] comparou estratégias de TE e TE associado a cintilografia miocárdica para avaliação de DAC em mulheres acima de 40 anos com probabilidade intermediária de DAC e sintomáticas. Não houve diferenças significantivas entre as duas estratégias quando comparadas, quanto à ocorrência de eventos adversos maiores (infarto, morte ou hospitalização por ICC ou SCA) ao final de 2 anos. Mais ainda, com o TE houve redução de custos estimados em 48% em relação ao método de imagem. O estudo vem demonstrar que o TE continua sendo uma ferramenta importante para avaliação inicial de DAC nas mulheres.

Em indivíduos assintomáticos ou atletas[1]

As diretrizes não recomendam o uso do TE para avaliação de pacientes assintomáticos, em razão da baixa prevalência de doença coronária nesse grupo, com elevada incidência de resultados falso-positivos. O valor preditivo para eventos futuros (angina, infarto do miocárdio e morte) é pequeno, devendo, em casos selecionados, haver investigação complementar. Portanto, não é recomendada a aplicação indiscriminada do teste de esforço como elemento de apoio ao diagnóstico nessa população.

Deve-se ressaltar que os objetivos principais nessa população são[1]: avaliação funcional; motivação para mudança dos hábitos de vida; programação de exercícios físicos; complementação de avaliação clínica rotineira e identificação de indivíduos sob risco de morte súbita na atividade desportiva (Quadro 7).

Na atualização das diretrizes da ACC/AHA, contempla-se com evidência razoável a indicação do TE como

Quadro 7. Indicações do teste de esforço em indivíduos assintomáticos ou atletas

Classe	Indicações
I	■ Avaliação de indivíduos com história familiar de DAC precoce ou morte súbita (nível B) ■ Indivíduos de alto risco pelo escore de Framingham (nível B) ■ Avaliação de indivíduos com história familiar de DAC que vão se submeter a cirurgia não cardíaca com risco intermediário a alto (nível C)
IIa	■ Avaliação de candidatos a programas de exercício – homens acima de 40 anos e mulheres acima de 50 anos (nível C) ■ Avaliação de indivíduos com ocupações especiais responsáveis pela vida de outros (nível C)
IIb	■ Avaliação inicial de atletas de competição (nível B) ■ Avaliação funcional seriada de atletas, para ajustes de prescrição do exercício (nível B)

DAC: doença arterial coronária.

exame opcional ou alternativo (classe IIb) em assintomáticos com múltiplos fatores de risco.

Para os assintomáticos diabéticos[1,4], há uma consideração especial. Existe evidência muito boa para a indicação do TE como método de escolha para avaliação dos assintomáticos com diabete melito que queiram iniciar exercícios. Essa consideração baseia-se na probabilidade pré-teste de doença cardiovascular estar aumentada se pelo menos um dos seguintes critérios estiver presente: idade superior a 35 anos; diabetes tipo 2 com mais de 10 anos de duração; diabete tipo 1 com mais de 15 anos de duração; qualquer outro fator de risco para DAC; presença de doença microvascular (retinopatia ou nefropatia, incluindo a microalbuminúria); doença vascular periférica; ou neuropatia autonômica.

Na hipertensão arterial sistêmica[1]

Como a hipertensão arterial sistêmica é um fator de risco para doença coronária, o TE permite confirmar o diagnóstico em pacientes com sintomas sugestivos de isquemia miocárdica (Quadro 8). Entretanto, em pacientes hipertensos com alterações no ECG de repouso (sobrecarga ventricular esquerda), o valor preditivo positivo do teste pode ser prejudicado por causa de maior incidência de infradesnível do segmento ST, mesmo na ausência de doença coronária obstrutiva. Essas alterações podem, no entanto, corresponder à isquemia secundária, à desproporção entre oferta e demanda de oxigênio no miocárdio sobrecarregado, ou ainda, representar teste falso-positivo. Assim, em pacientes com hipertensão arterial e alterações da repolarização ventricular secundária é desejável a complementação diagnóstica com métodos de imagem.

Por outro lado, o alto valor preditivo negativo nessa população torna o exame ideal para rastreamento inicial de doença coronária, uma vez que, na presença de teste inicial negativo, a probabilidade da existência de doença torna-se reduzida. Deve-se ressaltar que, quando o exame é indicado para o diagnóstico de doença arterial coronariana, este deverá ser realizado após a interrupção de medicações que interfiram na resposta coronariana (bloqueadores dos canais de cálcio e nitratos) ou na obtenção da frequência cardíaca (betabloqueadores). Em hipertensos leves é possível a suspensão da medicação, entretanto, em hipertensos graves, a suspensão poderá impossibilitar a realização do exame por conta da elevação significativa da pressão arterial, seja na fase de repouso ou do exercício. Nesses pacientes é recomendável o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (*IECA*) ou BRA para não interferirem nas variáveis eletrocardiográficas nem na frequência cardíaca.

Quadro 8. Indicações do teste de esforço em portadores de hipertensão arterial sistêmica

Classe	Indicações
I	▪ Investigação de DAC em indivíduos hipertensos com mais de um fator de risco (nível A)
IIa	▪ Estudo do comportamento da PA ao exercício em indivíduos com história familiar de HAS ou com suspeita de síndrome metabólica (nível B) ▪ Estudo do comportamento da PA em pacientes diabéticos (nível C)
IIb	▪ Investigação de HAS em pacientes com evidência de comportamento anômalo (nível B) ▪ Diagnóstico de DAC em pacientes com HAS e SVE no ECG (nível B) ▪ Diagnóstico de DAC em pacientes com HAS em uso de drogas que alteram a resposta cardiovascular (betabloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio e nitratos) (nível B)
III	▪ Avaliação de pacientes com HAS descompensada (PA > 240/120 mmHg) (nível C)

Há controvérsia quanto à avaliação da resposta pressórica ao esforço. Alguns autores[8,9] mostram que, em normotensos, um aumento exagerado da pressão arterial sistólica e diastólica durante o exercício tem maior risco de hipertensão futura e síndrome metabólica, e a elevação da pressão arterial sistólica no terceiro minuto da fase de recuperação (relação pressão sistólica 3 min/pico do exercício > 0,95) está associada a presença e gravidade de doença coronária[1]. Recentemente[10], um estudo envolvendo uma população assintomática de mais de 6 mil pessoas, acompanhadas por 20 anos, mostrou que aqueles que atingiram um valor maior de 180 x 90 no segundo estágio do protocolo de Bruce tiveram risco de 96 e 48%, respectivamente, de morte cardiovascular em relação àqueles que não atingiram esses valores pressóricos (risco duas vezes maior). Os autores ressaltam que houve aumento de mortalidade na medida em que se obtiveram pressões sistólicas ou diastólicas maiores no pico do exercício. O aumento maior de 180 mmHg no segundo estágio de Bruce foi índice de risco para morte cardiovascular, principalmente em pacientes não hipertensos e pré-hipertensos em repouso (PA > 120 x 80 e < 140 x 90 mmHg); da mesma forma, para o aumento acima de 90 mmHg da pressão diastólica. A partir dessa publicação, o conceito de resposta hiper-reativa da pressão arterial ao TE ficou mais estrito.

A realização do TE em hipertensos também pode ser útil para: quantificar objetivamente as alterações da pressão arterial durante as atividades diárias; selecionar a melhor terapêutica medicamentosa e/ou modificações do estilo de vida para o tratamento; avaliar a eficácia terapêutica; detectar e acompanhar indivíduos hiper-reativos por meio de aplicação de condicionamento físico adequado e outras mudanças do estilo de vida; monitorar e avaliar o aparecimento de complicações referentes à hipertensão arterial sistêmica; e avaliar as respostas da pressão arterial em pacientes que desejam realizar exercícios físicos.

Nas valvopatias[1]

O TE é limitado como parte da rotina de pacientes com doença valvar. A utilidade primária do TE nesses pacientes, como recomendam as diretrizes, é avaliar sintomas, capacidade de exercício e extensão das limitações. Porém, o uso do TE para avaliação é considerado inapropriado (Quadro 9).

No ECG de repouso de muitos valvopatas, observam-se alterações da repolarização ventricular secundárias à própria valvopatia, limitando a indicação do teste de esforço para diagnóstico de isquemia miocárdica esforço-induzida.

Na estenose aórtica grave, sintomática, o TE é contraindicado; porém, na estenose aórtica moderada pouco sintomática, o exame pode ser útil, e a observação atenta da resposta da pressão arterial e a quantificação objetiva da capacidade funcional podem nortear as decisões terapêuticas.

Em pacientes com insuficiência aórtica e sintomas duvidosos, a avaliação da resposta de sintomas e/ou da fração de ejeção do ventrículo esquerdo durante o exercício por meio do TE com ou sem ventriculografia radioisotópica ou ecocardiografia de esforço, pode contribuir para detectar mais precocemente a insuficiência ventricular esquerda. O TE não está recomendado rotineiramente em pacientes sintomáticos com função sistólica preservada, porém pode ser individualizado na avaliação da capacidade funcional.

A repercussão na capacidade funcional é de fundamental importância na indicação cirúrgica para a correção da estenose mitral. Portanto, o teste de esforço pode ser de grande utilidade em pacientes com estenose valvar e poucos sintomas.

Na insuficiência mitral, o comprometimento da capacidade funcional é também um dos principais critérios para indicação cirúrgica. Em pacientes com insuficiência mitral grave e poucos sintomas, a demonstração objetiva da capacidade funcional reduzida e a queda da pressão arterial ao exercício podem facilitar a decisão terapêutica.

Quadro 9. Indicações do teste de esforço nas valvopatias

Classe	Indicações
I	▪ Avaliação da capacidade funcional e de sintomas em pacientes com IAo e sintomatologia duvidosa ou de origem não esclarecida (nível B)
IIa	▪ Avaliação da capacidade funcional de pacientes com valvopatia leve a moderada para esclarecer sintomas, orientar atividade física ou auxiliar na indicação cirúrgica (nível B) ▪ Avaliação em pacientes com IAo para detectar piora na capacidade funcional (nível B) ▪ Avaliação em pacientes com estenose aórtica moderada a grave, assintomáticos ou com sintomas atípicos (nível B)
IIb	▪ Quando associado a ECO, para avaliação de pacientes com estenose mitral leve (área entre 1,5 e 2,0 cm^2), sintomáticos (classe funcional II-IV) (nível B) ▪ Avaliação do comportamento hemodinâmico para determinar efeitos da troca valvar na função ventricular (nível B) ▪ Avaliação prognóstica antes da troca valvar em pacientes com IAo e IVE (nível B)
III	▪ Diagnóstico de DAC em pacientes com valvopatia (nível B) ▪ Avaliação da capacidade funcional em pacientes com estenose aórtica ou mitral grave (nível C)

IAo: insuficiência aórtica; IVE: insuficiência ventricular esquerda; ECO: ecocardiograma; DAC: doença arterial coronária.

Na insuficiência cardíaca e em cardiomiopatias

O TE é útil na avaliação objetiva da capacidade ao esforço e na avaliação de sintomas como dispneia e fadiga.

O TE ganha especial utilidade no manejo de portadores de insuficiência cardíaca congestiva quando realizado simultaneamente com a análise dos gases expirados, na ergoespirometria. O método permite: diagnóstico de isquemia como fator etiológico na insuficiência cardíaca congestiva; avaliação objetiva da capacidade funcional; avaliação prognóstica para indicação de transplante cardíaco; avaliação para programas de exercícios; e diagnóstico diferencial da dispneia aos esforços. A classificação da New York Heart Association (NYHA), obtida facilmente por anamnese do paciente, permite a avaliação da gravidade da insuficiência cardíaca, apesar da baixa reprodutibilidade. A classificação objetiva da capacidade funcional, pela medida direta do VO_2 máximo na ergoespirometria, é fundamental quando envolve decisões importantes, como a indicação de transplante cardíaco.

Na cardiomiopatia idiopática dilatada, as aplicações são semelhantes àquelas para a insuficiência cardíaca congestiva. No entanto, na cardiomiopatia restritiva e na hipertrófica[3] com obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo, o TE é contraindicado. Nas formas não obstrutivas, os protocolos convencionais podem ser aplicados com cuidados especiais para o aparecimento de sinais de obstrução dinâmica, arritmias ventriculares, queda da pressão arterial sistêmica e sinais de baixo débito (tonturas, alterações visuais etc.). Na cardiomiopatia chagásica, o TE poderá ser realizado com protocolos convencionais, sendo que a presença de arritmias

Quadro 10. Indicações do teste de esforço na insuficiência cardíaca e cardiomiopatias

Classe	Indicações
I	▪ Investigação de DAC como causa da ICC em pacientes sem etiologia definida (nível B) ▪ Teste com análise de gases para a seleção de pacientes para transplante cardíaco (nível B)
II	▪ Elaboração da prescrição de exercício (nível B) ▪ Determinação do nível necessário de supervisão e monitoração do programa de exercício (nível B) ▪ Avaliação da gravidade da síndrome (nível B) ▪ Avaliação da resposta a intervenções terapêuticas (nível B) ▪ Identificação de mecanismos fisiopatológicos e esclarecimento de sintomas (nível B)
III	▪ Miocardite e pericardite aguda (nível C) ▪ Seleção para transplante cardíaco, com base nos valores de VO_2 obtidos indiretamente (nível B) ▪ Para diagnóstico de insuficiência cardíaca (nível C) ▪ Miocardiopatia hipertrófica com obstrução de via de saída do VE (nível C)

DAC: doença arterial coronária; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; VO_2: consumo de oxigênio.

ventriculares no ECG de repouso não contraindica o exame.

Existe uma forte correlação entre o VO_2 no pico do exercício e o prognóstico da ICC, valorizado como o marcador prognóstico individual mais importante e utilizado na seleção para transplante cardíaco. Pacientes com VO_2 de pico acima de 18 mL/kg/min^{-1} têm excelente prognóstico, e aqueles com VO_2 de pico inferior a 10 mL/kg/min^{-1} têm prioridade para o transplante. De acordo com a Sociedade Internacional de Transplante de Coração e Pulmão, pacientes com VO_2 de pico abaixo de 14 mL/kg/min^{-1} têm indicação de transplante cardíaco.

Alguns aspectos fundamentais devem ser lembrados na avaliação funcional da insuficiência cardíaca congestiva: realizar TE em pacientes clinicamente estáveis; individualizar os protocolos (preferir protocolos de rampa); pequenos incrementos de cargas (1 MET); duração máxima entre 8 e 12 minutos; preferir testes com medida direta do VO_2; utilizar teste de 6 minutos para avaliação submáxima e aplicar qualidade de vida para acompanhamento ambulatorial.

Investigação das arritmias cardíacas, estratificação de risco de morte súbita e síndromes arritmogênicas[1]

Pacientes com arritmias conhecidas ou suspeitas induzidas por esforço são considerados candidatos adequados ao TE (Quadro 11). O TE também foi considerado adequado para avaliar o tratamento de pacientes com arritmias induzidas por esforço.

Durante o TE ocorre atenuação da atividade parassimpática, aumento da atividade simpática e do consumo de oxigênio miocárdico, respostas fisiológicas que podem favorecer o aparecimento de taquiarritmias. O TE pode identificar pacientes que necessitam de maior investigação, como nos casos de taquicardia ventricular relacionada a displasia arritmogênica do ventrículo direito ou a síndrome do QT longo. Na síndrome de Wolff-Parkinson-White[4], pode auxiliar quando o objetivo é estratificar risco para aparecimento de taquiarritmias paroxísticas. Na fibrilação atrial[1], o teste pode ser útil na avaliação dos efeitos das medicações utilizadas para o controle da resposta ventricular ao exercício.

Investigação das bradiarritmias e marca-passo[1]

O TE tem indicações restritas para a avaliação de alterações do ritmo, incluindo dos marca-passos com biossensores.

Em pacientes com distúrbios da condução ou do automatismo atrial avançados que apresentam indicação de marca-passo definitivo, o TE pode ser usado para avaliar a resposta do nó sinusal. Nos portadores de marca-passo, o TE pode ser adotado para adequar a resposta de frequência do marca-passo, avaliar a capacidade funcional e identificar a presença de arritmias.

Populações especiais

Referem-se às aplicações do TE em populações selecionadas para avaliação funcional: cardiopatias congênitas, doenças não cardíacas, crianças com sopro ou disfunções leves, arritmias ou pós-operatório de cardiopatias congênitas.

Em salas de emergência e centros de dor torácica[1]

O diagnóstico das síndromes coronárias agudas constitui grande desafio aos serviços de atendimento de emergência no mundo inteiro. Nos últimos anos, grandes esforços têm sido realizados para sistematizar o atendimento de pacientes com dor torácica, seja pela criação de centros de dor torácica, seja pela implantação de sua sistematização nas próprias unidades de emergência. O conceito desses centros baseia-se em protocolos que visam identificar, de modo rápido, barato e seguro, pacientes com dor torácica que possam ser dispensados diretamente das uni-

Quadro 11. Indicações do teste de esforço na investigação de alterações do ritmo cardíaco e marca-passo

Classe	Indicações
I	▪ Palpitação, síncope, pré-síncope ou sintomas relacionados ao esforço (nível B) ▪ Assintomáticos com arritmia constatada ou suspeita após esforço (nível B) ▪ Pacientes com arritmias durante o esforço, incluindo TV catecolaminérgica (nível C) ▪ Avaliação de terapêutica com betabloqueadores e possível indicação para CDI (nível C)
IIa	▪ Recuperados de PCR, antes da liberação para vida normal e atividade física (nível B) ▪ Avaliação da terapêutica ou de ablação em arritmias desencadeadas ou agravadas pelo esforço (nível B) ▪ Avaliação de pacientes com arritmias ventriculares, com probabilidade intermediária a alta para DAC, de acordo com idade, sexo e sintomas (nível B)
IIb	▪ Avaliação de risco para desenvolvimento de arritmias na síndrome WPW (nível C) ▪ Avaliação de risco de arritmias em portadores de miocardiopatia hipertrófica não obstrutiva (nível C) ▪ Avaliação de pacientes com arritmias em programas de reabilitação (nível C) ▪ Síndrome do QT longo, para avaliação de arritmias, terapêutica e naqueles pacientes com antecedentes ou histórico familiar de síncope ou morte súbita (nível C) ▪ Avaliação de resposta ventricular na fibrilação atrial, para adequação medicamentosa e programação de atividade física ou reabilitação (nível C)
III	▪ Arritmias ventriculares complexas não controladas, sintomáticas e com comprometimento hemodinâmico (nível C)

PCR: parada cardiorrespiratória; TV: taquicardia ventricular; DAC: doença arterial coronária; WPW: Wolff-Parkinson-White; CDI: cardiodesfibrilador implantável.

dades de emergência por apresentarem baixo risco de eventos isquêmicos, evitando, assim, internações desnecessárias e reduzindo ao mínimo os erros diagnósticos. Apesar de os estudos realizados terem incluído número limitado de pacientes, o TE em pacientes com baixa probabilidade de síndrome coronária aguda tem-se mostrado extremamente seguro e de alto valor preditivo negativo, devendo ser realizado, de preferência, depois que o diagnóstico de infarto do miocárdio esteja definitivamente descartado.

Na unidade de emergência, após breve avaliação clínica e ECG de doze derivações, os pacientes devem ser classificados de acordo com a probabilidade de serem portadores de síndrome coronária aguda:

1. Probabilidade alta a moderada – pacientes com quadro clínico e ECG clássicos de infarto. Pacientes desse grupo recebem o tratamento preconizado para síndromes coronárias agudas e são imediatamente internados.
2. Dor definitivamente não isquêmica – os pacientes são tratados, admitidos ou dispensados conforme o diagnóstico.
3. Baixa probabilidade – pacientes com quadro clínico atípico, porém compatível com síndrome coronária aguda, sendo necessária a exclusão desse diagnóstico. Nesses pacientes, portanto, preconiza-se a utilização do TE com o objetivo de determinar quais podem ser dispensados da unidade de emergência bem como aqueles que devem ser admitidos para se aprofundar a investigação diagnóstica. Vários autores, como Goldman et al.[34], definiram, com base em variáveis relacionadas à história, ao exame clínico e a achados ECG, pacientes de baixo risco (< 7%) para síndrome coronária aguda.

Os pacientes deverão ser considerados de baixo risco para desenvolvimento de eventos cardiovasculares em 30 dias (risco < 7%), pela ausência dos seguintes critérios:

- Hipotensão arterial (PAS < 90 mmHg).
- Presença de terceira bulha.
- Estertores crepitantes em bases pulmonares.
- Dor torácica considerada como secundária à exacerbação de DAC prévia.
- ECG em repouso mostrando alterações de ST sugestivas de isquemia miocárdica em evolução.

As seguintes condições são pré-requisitos ideais para a indicação do procedimento[35]:

1. ECG sem alterações isquêmicas significativas por ocasião da admissão e imediatamente antes da realização do exame.
2. Duas séries de marcadores de necrose miocárdica negativa (troponina I), em 6 e 12 h após início do quadro.
3. Sintomas clínicos ausentes, no intervalo entre a coleta e o resultado da segunda amostra.
4. Ausência de alterações ECG que dificultem a interpretação do exame (sobrecarga ventricular esquerda, bloqueios de ramo, arritmias, marca-passo definitivo etc.).
5. Ausência de dor torácica sugestiva de isquemia no momento do exame.
6. Estabilidade hemodinâmica.

Quadro 12. Indicações do teste de esforço na investigação das bradiarritmias e marca-passo

Classe	Indicações
I	▪ Avaliação de resposta cronotrópica ao exercício em portadores de BAVT congênito (nível B) ▪ Avaliação de resposta cronotrópica da ativação atrial em portadores de BAVT congênito (nível C) ▪ Avaliação de resposta cronotrópica ao exercício em portadores de doença do nó sinusal (nível B)
IIa	▪ Avaliação funcional de pacientes com MP com biossensores (nível B)
IIb	▪ Avaliação de pacientes com CDI (nível B)
III	▪ Avaliação funcional de pacientes com MP de frequência fixa (nível B) ▪ BAVT com baixa resposta ventricular (nível B)

BAVT: bloqueio atrioventricular total; MP: marca-passo; CDI: cardiodesfibrilador implantável.

No caso de inviabilidade da realização do TE por quaisquer dos motivos anteriormente listados, deve-se proceder à utilização de método de imagem sob estresse ou não.

Teste de esforço associado a outros métodos[1]

Os métodos complementares não invasivos associados ao TE que fazem parte da metodologia de avaliação dos cardiopatas são a cintilografia de perfusão miocárdica, a ventriculografia radioisotópica, a ecocardiografia de esforço e o teste cardiopulmonar (ergoespirometria). Sua utilização permite superar as limitações do TE, quer por problemas técnicos do método, quer por características peculiares da população estudada (Quadro 13).

Cintilografia de perfusão miocárdica

A realização complementar da cintilografia miocárdica é indicada na avaliação pré e pós-procedimentos de revascularização miocárdica na complementação de TE não conclusivo[36], na detecção da gravidade e da extensão da área isquêmica[37] e nas situações em que fica prejudicada a identificação dos sinais de isquemia, como zonas extensas de necrose[38]. Dessa forma, indica-se esse exame nas seguintes situações:

- Testes anormais: em portadores de doença cardíaca valvar, doença cardíaca congênita, miocardiopatias, hipertensão arterial sistêmica, hipertrofia ventricular esquerda (inclusive a do atleta), duplo produto elevado, bloqueio de ramo esquerdo, bloqueio de ramo direito induzido ao esforço, síndrome de Wolff-Parkinson-White e as variantes da síndrome de pré-excitação, prolapso de valva mitral (Figuras 5, 6 e 7), controle evolutivo de revascularização do miocárdio, infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST em área eletricamente inativa, outras condições que promovam sobre-

Quadro 13. Indicações do teste de esforço em associação com outros métodos

Classe	Indicações
IIa	▪ Testes anormais em portadores de doença cardíaca valvar; doença cardíaca congênita; cardiomiopatias; hipertrofia ventricular esquerda (inclusive a do atleta); duplo produto elevado ▪ Situações em que não é possível utilizar os critérios eletrocardiográficos: BRE; síndrome de WPW; variantes da síndrome de pré-excitação; supradesnível do segmento ST em área eletricamente inativa; utilização de fármacos específicos (compostos digitálicos, hormônios femininos) ▪ Situações em que é preciso definir anatomicamente a zona isquêmica: na presença de sintomas sugestivos de DAC, em pacientes submetidos a revascularização incompleta do miocárdio, cirúrgica ou por ICP ▪ Situações em que o TE foi ineficaz: testes normais nos pacientes com incompetência cronotrópica e/ou capacidade funcional abaixo de 5 MET e/ou déficit inotrópico e/ou arritmias complexas induzidas por esforço
IIb	▪ Situações em que há discordância entre a probabilidade pré-teste e o resultado: em indivíduos com alta probabilidade de DAC pré-teste e TE normal, ou baixa probabilidade pré-teste de DAC e TE anormal

BRE: bloqueio de ramo esquerdo; WPW: Wolff-Parkinson-White; DAC: doença arterial coronária; ICP: intervenção coronária percutânea; TE: teste de esforço.

carga ventricular esquerda e utilização de drogas (compostos digitálicos, hormônios femininos e outros).

Em pacientes com bloqueio do ramo esquerdo, o diagnóstico não invasivo de DAC é um dilema clínico e metodológico. O TE tem indicação classe III[1,4], já que alterações do segmento ST não são diagnósticas de isquemia, independentemente de sua magnitude. A avaliação simultânea da perfusão e da função ventricular com a cintilografia miocárdica permite maior acurácia diagnóstica e é frequentemente o método não invasivo de escolha nesse grupo de pacientes. No entanto, defeitos de perfusão em regiões septal ou anterior podem ser observados em pacientes com bloqueio do ramo esquerdo e sem DAC [39,40-43] Vários estudos têm demonstrado elevada incidência de defeitos de perfusão a cintilografia com TE, na ausência de DAC angiográfica[41,44,45]. Esses defeitos frequentemente envolvem o septo e podem ser reversíveis (isquêmicos) ou fixos e são menos frequentes ou mesmo ausentes durante o estresse farmacológico com dipiridamol ou adenosina. Portanto, perfusão miocárdica por meio de agentes vasodilatadores tem melhor acurácia na identificação de DAC em presença de bloqueio do ramo esquerdo[46-48]. Quando há a presença de defeito de perfusão do tipo isquêmico estendendo-se além do septo, em toda extensão da parede anterior e quantificada como moderada a acentuada, pode-se suspeitar de lesão em território da artéria coronária descendente anterior.

Nas Figuras 5 e 6, apresenta-se teste de esforço positivo em mulher jovem portadora de prolapso de valva mitral. Já na Figura 7, cintilografia de perfusão miocárdica realizada com o teste de esforço. Observa-se captação homogênea do radiofármaco em todos os segmentos do ventrículo esquerdo, ou seja, cintilografia normal.

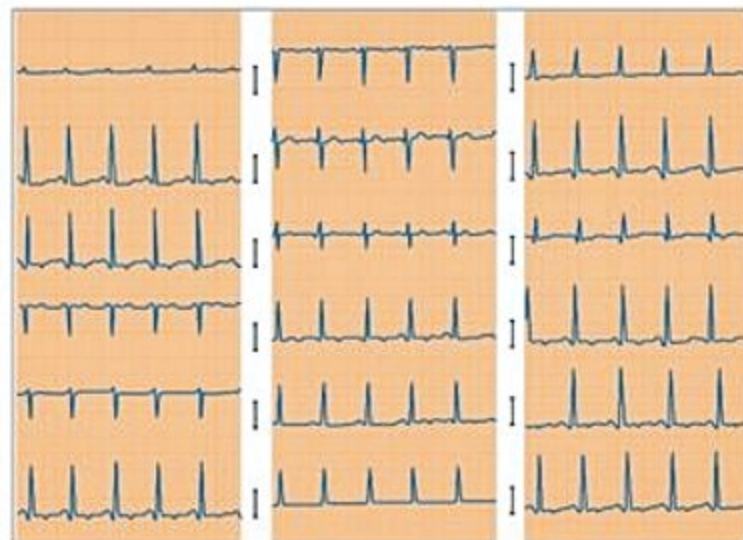



Figura 5. Eletrocardiograma em repouso.

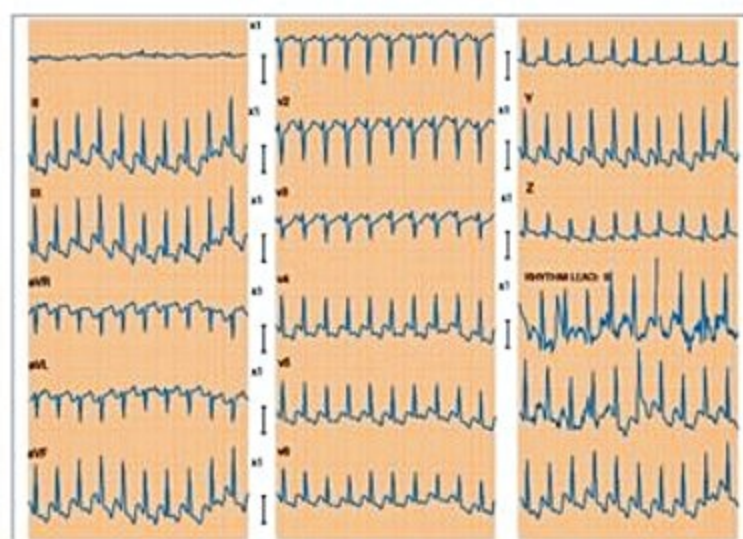



Figura 6. Eletrocardiograma em esforço máximo.

Figura 7. Cintilografia de perfusão miocárdica.

Testes normais: com incompetência cronotrópica e/ou capacidade funcional inferior a 5 MET, e/ou déficit inotrópico e/ou arritmias complexas induzidas ao esforço.

Outras considerações: em indivíduos com alta probabilidade pré-teste de DAC e TE normal ou vice-versa, mulheres em fase fértil, assintomática ou com angina atípica e TE anormal.

As indicações com os referidos graus de recomendações constam no Quadro 14.

Os radiofármacos disponíveis utilizados são o tálio-201 e a 2-metoxi-isobutil-isonitrila (MIBI), ambos com capacidades similares em relação aos defeitos de perfusão miocárdica na DAC. Na pesquisa de viabilidade miocárdica[49], há preferência pelo tálio-201 em relação ao MIBI.

Os tipos de estresse a que se pode submeter o paciente para a realização da cintilografia de perfusão miocárdica são o estresse físico em cicloergômetro ou esteira, sendo este o mais adotado, e o estresse farmacológico com dipiridamol, adenosina ou dobutamina[50], na impossibilidade ou na limitação para realização do exercício físico. O exercício dinâmico é provido de informações clínicas, hemodinâmicas e metabólicas, possibilitando, assim, o diagnóstico e o prognóstico com adequada precisão para doença arterial coronária. Nos portadores de doença vascular periférica ou cerebral, insuficiência cardíaca, distúrbios musculoesqueléticos ou neurológicos, doença pulmonar obstrutiva crônica, baixa capacidade funcional, hipertensão arterial sistêmica moderada a grave, estudos em vigência de medicamentos que limitam a resposta funcional ao esforço (betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio etc.), devem estar associados ao estresse farmacológico. O aumento do fluxo coronário ocorre por vasodilatação direta (dipiridamol, adenosina, ATP) ou secundária à vasodilatação causada pelo aumento da demanda de oxigênio do miocárdio (dobutamina, arbutamina). Vários estudos[51-53] mostram que o TE e o estímulo farmacológico associados à medicina nuclear são comparáveis em relação às imagens. Em algumas condições, no entanto, como no bloqueio de ramo esquerdo[52,53] e marca-passo, para melhor especificidade, o estudo da perfusão miocárdica deve estar associado ao estresse com dipiridamol ou adenosina, pois com dobutamina ou TE a movimentação paradoxal do septo interventricular fica muito intensificada (em razão da taquicardia), podendo resultar em defeitos de captação da região septal mesmo na ausência de doença da artéria coronária descendente anterior.

- Contraindicações para o uso de dipiridamol ou adenosina[1]: asma brônquica, doença pulmonar obstrutiva crônica dependente de derivados das xantinas, hipotensão arterial sistólica (< 90 mmHg), bradicardia significativa, bloqueio atrioventricular de 2º/3º não protegido por marca-passo artificial, angina instável.
- Contraindicações para o uso de dobutamina[1]: angina instável, fase aguda do infarto do miocárdio, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, arritmias complexas, hipertensão arterial não controlada, dissecção de aorta, aneurismas arteriais.

Quadro 14. Principais indicações para o uso da cintilografia de perfusão miocárdica

Classe	Indicações
I	▪ Avaliação de DAC em pacientes sintomáticos e assintomáticos selecionados (nível A) ▪ Detecção de viabilidade miocárdica em pacientes com disfunção do VE para cirurgia de RM (nível A) ▪ Identificação de isquemia pré-ICP (nível B) ▪ Estratificação de risco pré-operatório de cirurgias não cardiovasculares em pacientes com probabilidade intermediária a alta (nível B) ▪ Pré-operatório de cirurgias vasculares (nível A) ▪ Avaliação de prognóstico após IAM (nível B) ▪ Identificação da localização, extensão e intensidade da isquemia (nível A)
IIa	▪ Detecção e quantificação de isquemia induzida ao estresse pós IAM (nível B) ▪ Avaliação de pacientes após evento recente de dor torácica aguda e ECG não diagnóstico (nível B) ▪ Estratificação de risco na SCA, após estabilização clínica e avaliação da eficácia terapêutica (nível B)
III	▪ Assintomáticos com baixa probabilidade de DAC (nível A)

DAC: doença arterial coronária; VE: ventrículo esquerdo; IAM: infarto agudo do miocárdio; SCA: síndrome coronária aguda; ICP: intervenção coronária percutânea; RM: revascularização miocárdica.

Ecocardiografia de estresse[1]

Esse é um método eficiente na avaliação da função sistólica global e segmentar do ventrículo esquerdo. Assim, pode-se determinar a presença ou não da isquemia miocárdica[54] e também avaliar o grau funcional de cardiomiopatias e valvopatias[1]. Esse método tem sensibilidade e especificidade similares à cintilografia de perfusão miocárdica. Pode ser associada tanto ao esforço físico como ao uso de drogas, seguindo os mesmos critérios já descritos para a cintilografia. Atualmente, é possível avaliar simultaneamente a perfusão e a contratilidade miocárdica com o uso de contrastes específicos. As indicações e os referidos graus de recomendação do uso dessa metodologia encontram-se no Quadro 15.

Ergoespirometria ou teste cardiopulmonar de exercício[1]

O TE baseia-se na análise das respostas clínicas, eletrocardiográficas e hemodinâmicas, sem incluir variáveis ventilatórias. A ergoespirometria acrescenta ao TE convencional dados da função pulmonar e variáveis de trocas respiratórias, permitindo avaliação mais objetiva da capacidade funcional, bem como análise do limiar anaeróbio. O TE tem indicação precisa na avaliação da capacidade cardiorrespiratória em indivíduo normal, atleta e portador de insuficiência cardíaca, sendo muito importante na diferenciação da dispneia respiratória e cardíaca. O Quadro 16 mostra as indicações para o uso dessa metodologia.

Quadro 15. Indicações para o uso do ecocardiograma de estresse

Classe	Indicações
I	▪ Avaliação de viabilidade miocárdica (nível B) ▪ Avaliação de áreas de risco no pós-IAM (nível B) ▪ ECG basal com alterações significativas (HVE, BRE) (nível B) ▪ TE de indivíduo assintomático com marcadas alterações no ECG de esforço (nível B)
IIa	▪ Avaliação de valvopatias e de miocardiopatias (nível B) ▪ TE de indivíduos sintomáticos e com ECG de esforço normal (nível B)
IIb	▪ Avaliação pré-operatória de grandes cirurgias em pacientes idosos e/ou incapazes de realizar exercício (uso do eco de estresse com drogas) (nível B)

IAM: infarto agudo do miocárdio; HVE: hipertrofia ventricular esquerda; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; TE: teste de esforço; ECG: eletrocardiograma.

Quadro 16. Indicações para uso do teste cardiopulmonar de exercício (ergoespirométrico)

Classe	Indicações
I	▪ Seleção de pacientes para transplante cardíaco (nível B)
IIa	▪ Diagnóstico diferencial da etiologia da dispneia (nível B) ▪ Prescrição otimizada de exercício para atletas, cardiopatas e pneumopatas ou indivíduos normais (nível B)
IIb	▪ Avaliação funcional de cardiopatas e pneumopatas (nível C)

Contraindicações

É necessário avaliar criteriosamente pacientes que apresentam riscos de eventos cardíacos indesejáveis antes de submetê-los a esforço físico. São consideradas contraindicações[1,2,3] absolutas: infarto agudo do miocárdio complicado, angina instável (não estabilizada em pelo menos 48 h), arritmias não controladas, estenose aórtica grave, bloqueio atrioventricular de grau elevado e baixa frequência ventricular, lesão importante do tronco de coronária esquerda ou equivalente, hipertensão arterial grave, insuficiência cardíaca congestiva, embolia e infarto pulmonares, miocardite e pericardite agudas, qualquer enfermidade aguda febril ou grave, dissecção de aorta; e relativas: lesão crítica de artéria descendente anterior, estenose valvar moderada, anomalias eletrolíticas, hipertensão arterial, taquiarritmias ou bradiarritmias, cardiomiopatia hipertrófica ou outras formas de obstrução da via de saída do VE, limitação física ou emocional, bloqueio atrioventricular de alto grau.

Critérios de interrupção[1]

O TE habitualmente termina quando se atinge uma porcentagem arbitrária da frequência cardíaca (FC máxima), mas também há outros motivos do término que evitam complicações por vezes graves. A frequência cardíaca pode ter suas limitações em pacientes que recebem betabloqueadores, ou em pacientes que têm sua resposta elevada. Avalia-se subjetivamente a fadiga do paciente. As complicações do teste podem ser evitadas avaliando o aspecto do paciente, como as análises eletrocardiográficas e as medidas da pressão arterial. Se a pressão arterial sistólica cair ou apresentar resposta em platô, presença de anormalidade eletrocardiográfica, aparecimento de dor no peito ou se o paciente solicitar a interrupção do exercício por qualquer razão, deve-se interromper o exame. Na maioria das vezes o teste é limitado por sintomas como cansaço, mas aconselha-se pará-lo quando o desnível for de 0,3 mV ou 3 mm de morfologia horizontal ou descendente. Se o paciente for considerado de alto risco, é conveniente interromper o teste em um nível submáximo de exercício.

São consideradas indicações absolutas para interrupção do teste: suspeita de infarto agudo do miocárdio; presença de angina típica de forte intensidade; infradesnível horizontal/descendente de 0,3 mV ou 3,0 mm; elevação do segmento ST de 0,2 mV ou 2 mm em derivações sem presença de onda Q; queda da pressão sistólica com o aumento da carga de trabalho, acompanhada de sinais ou sintomas; arritmias graves (bloqueios AV de 2º ou de 3º grau, taquicardia ventricular, extrassístoles ventriculares polimórficas); sinais de má perfusão periférica, incluindo palidez, cianose ou pele fria e úmida; sintomas secundários a alterações do sistema nervoso central, incluindo ataxia, vertigem, problemas visuais ou de marcha e confusão; problemas técnicos com a monitoração de quaisquer parâmetros (como o ECG); pedido do paciente.

As condições para interrupção do teste consideradas relativas são: infradesnível horizontal/descendente com mais de 0,2 mV ou 2,0 mm; angina progressiva; fadiga pronunciada; dispneia; sibilos; cãibras nos membros inferiores ou claudicação intermitente; resposta hipertensiva (pressão sistólica > 260 mmHg e/ou diastólica > 120 mmHg); arritmias menos graves, como taquicardia supraventricular não sustentada; bloqueio do ramo induzido por exercício que não possa ser distinguido de taquicardia ventricular.

Riscos e precauções

Ao longo dos anos, a maior experiência acumulada e o conhecimento das indicações, contraindicações e precauções do TE contribuíram para sua maior segurança. Embora o TE seja notavelmente seguro, a população encaminhada para esse procedimento tem alto risco para eventos coronários. O risco de parada cardíaca associada ao TE é referido por vários autores, em particular correlacionado à fase de recuperação ou pós-esforço. Irving e Bruce[55], revisando 10.751 testes limitados por sintomas, encontraram cinco paradas cardíacas na fase de recuperação. Gibbons et al.[56] relatam taxa de complicações de 0,8/10 mil testes. Os autores sugeriram que a baixa taxa de complicações poderia

estar relacionada ao fato de se manter o paciente em atividade na fase de recuperação. Sheppard[57] formulou a hipótese de níveis de risco para exercícios: 3 a 4 vezes o normal para corrida a pé por campos; 6 a 12 vezes o normal para pacientes com tendência a coronariopatia e hábitos sedentários; até 60 vezes o normal em pacientes coronariopatas realizando atividade física em ambiente estressante. Cobb e Weaver[58] estimaram, nesta última situação, risco de até 100 vezes o normal e chamaram a atenção para o perigo do período de recuperação.

As precauções tomadas para a realização do TE iniciam-se com a escolha do local e do equipamento necessário para eventuais emergências. Todo o material para uso em ressuscitação cardiopulmonar precisa estar disponível, devendo o pessoal técnico fazer simulações periódicas; o equipamento deve ser verificado diariamente antes do início dos trabalhos. Durante o exame, a observação constante do comportamento do paciente e do traçado eletrocardiográfico é de fundamental importância para a prevenção de ocorrências indesejáveis.

Algumas situações consideradas de alto risco necessitam da realização do TE sob cuidados especiais, obedecendo a parâmetros da relação custo-benefício[59-61]. O TE deve ser realizado apenas em ambiente hospitalar, com retaguarda cardiológica adequada, mediante consentimento escrito, após adequado esclarecimento do paciente e/ou de seus responsáveis sobre a indicação do exame. São consideradas situações de alto risco[2] o infarto agudo do miocárdio não complicado, angina instável estabilizada, dor torácica aguda em sala de emergência após ECG e marcadores de necrose cardíacos seriados, lesão conhecida e tratada de tronco de coronária esquerda ou equivalente, arritmias ventriculares complexas, arritmias com repercussões clínicas e hemodinâmicas mesmo sob controle, síncopes por provável etiologia arritmogênica, bloqueio atrioventricular avançado, presença de desfibrilador implantável, insuficiência cardíaca avançada compensada, lesões valvares, estenoses moderadas ou insuficiências graves, hipertensão pulmonar, cardiomiopatia hipertrófica, insuficiências respiratória, renal ou hepática.

Referências bibliográficas

1. Meneghelo RS, Araujo CGS, Stein R, Mastrocolla LE, Albuquerque PF, Serra SM et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico. Arq Bras Cardiol. 2010;95(5 supl. 1):1-26.
2. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, et al. Exercise standards for testing and training. A scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2013;128:873-934.
3. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WF, Froelicher VF et al. ACC/AHA guidelines for exercise testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). J Am Coll Cardiol. 1997;30:260-311.
4. Gibbons RJ. ACC/AHA 2002 guidelines update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). Circulation. 2002;106:1883-92.
5. Ellestad MH. Stress testing: principles and practice. 5ª. ed, New York: Oxford University Press; 2003.
6. Cole CR, Foody JM, Blackstone EH, Lauer MS. Heart rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. N Engl J Med. 1999;341:1.351-7.
7. Cole CR, Foody JM, Blackstone EH, Lauer MS. Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascular healthy cohort. Ann Intern Med. 2000;132:552-5.
8. Singh JP Larson MG, Manolio TA, O'Donnell CJ, Lauer M, Evans JC, et al. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension: the Framingham Heart Study. Circulation. 1999;99:1831-6.
9. Allison TG, Cordeiro MA, Miller TD, Daida H, Squires RW, Gau GT. Prognostic significance of exercise-induced systemic hypertension in healthy subjects. Am J Cardiol. 1999;83:371-5.
10. Weiss SA, Blumenthal RS, Sharrett AR, Redberg RF, Mora S. Exercise blood pressure and future cardiovascular death in asymptomatic individuals. Circulation 2010; 121:2109-16.
11. Falcao AM, Imada R, Irabi R, Azouri L, Ramires JAF, Kalil FoR, Meneghetti JC, Chalela W. Resposta isquêmica na fase de recuperação do teste ergométrico: avaliação por meio da cintilografia de perfusão miocárdica (gated-SPECT). Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2013;23(supl B):191.
12. Lavie CJ, Oh JK, Mankin HT, Clements IP, Giuliani ER, Gibbons RJ. Significance of T-wave pseudo-normalization during exercise: a radionuclide angiographic study. Chest. 1988;94:512-6.
13. Detrano R, Gianrossi R, Froelicher V. The diagnostic accuracy of the exercise electrocardiogram: a meta-analysis of 22 years of research. Prog Cardiovasc Dis 1989;32:173-206.
14. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A, et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease: a meta-analysis. Circulation. 1989;80:87-98.
15. Ladenheim ML, Kotler TS, Pollock BH, Berman DS, Diamond GA, et al. Incremental prognostic power of clinical history, exercise electrocardiography, and myocardial perfusion scintigraphy in suspected coronary artery disease. Am J Cardiol. 1978;59:270-7.
16. Ellestad MH, Wan MK. Predictive implications of stress testing. Follow-up of 2.700 subjects after maximum treadmill stress testing. Circulation. 1975;51:363-9.
17. Moreno R, Cantalapiedra JL, López de Sá E, Ortega A, Fernández Portales J, Fernández-Bobadilla J, et al. Determinants of a positive exercise test in patients admitted with non-infarct chest pain. Int J Cardiol. 1998;66:147-51.
18. Brunelli C, Cristofani R, L'Abbate A. Long-term survival in medically treated patients with ischaemic heart disease and prognostic importance of clinical and electrocardiographic data (the Italian CNR Multicentre Prospective Study OD1). Eur Heart J. 1989;10:292-303.
19. Volpi A, de Vita C, Franzosi MG, Geraci E, Maggioni AP, Mauri F, et al. Predictors of nonfatal reinfarction in survivors of myocardial infarction after thrombolysis: results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI-2). Data Base. J Am Coll Cardiol. 1994;24:608-15.
20. Chaitman BR. Teste ergométrico. In: Braunwald E, et al. (eds.). Tratado de medicina cardiovascular. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.
21. Yamada H, Do D, Morise A, Atwood JE, Froelicher V. Review of studies utilizing multi-variable analysis of clinical and exercise test data to predict angiographic coronary artery disease. Prog Cardiovasc Dis. 1997;39:457-81.
22. Hollenberg M, Budge WR, Wisneski JA, Gertz EW. Treadmill score quantifies electrocardiographic response to exercise and improves test accuracy and reproducibility. Circulation. 1980;61:276-85.
23. Fisher LD, Kennedy JW, Chaitman BR, Ryan TJ, McCabe C, Weiner D, et al. Diagnostic quantification of CASS (Coronary Artery Surgery Study) clinical and exercise test results in determining presence and extent of coronary artery disease: a multivariate approach. Circulation. 1981;63:987-1000.
24. Kansal S, Roitman D, Bradley EL Jr, Sheffield LT. Enhanced evaluation of treadmill tests by means of scoring based on multivariate analysis and its clinical application: a study of 608 patients. Am J Cardiol. 1983;52:1155-60.
25. Morise AP, Haddad WJ, Beckner D. Development and validation of a clinical score to estimate the probability of coronary artery disease in men and women presenting with suspected coronary artery disease. Am J Med. 1997;102(4):350-6.
26. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE Jr, Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. Ann Intern Med. 1987;106:793-800.
27. Morrow K, Morris CK, Froelicher VF, Hideg A, Hunter D, Johnson E, et al. Prediction of cardiovascular death in men undergoing noninvasive evaluation for coronary artery disease. Ann Intern Med. 1993;118:689-95.
28. Bengtson JR, Mark DB, Honan MB, Rendall DS, Hinohara T, Stack RS, et al. Detection of restenosis after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty using the exercise treadmill test. Am J Cardiol. 1990;65:28-34.
29. Büchler RDD, Meneghelo RS, Buglia S, Mastrocolla LE, Paes AT, Tanajura LF, et al. Valor diagnóstico e prognóstico do teste ergométrico em pacientes submetidos ao implante de stents de última geração. Arq Bras Cardiol. 2002;79(supl III):47.
30. Garzón PP, Eisenberg MJ. Functional testing for the detection of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a meta-analysis. Can J Cardiol 2001;17:41-8.
31. Eisenberg MJ, Blankenship JC, Huynh T, Azrin M, Pathan A, Sedlis S, et al. Adore Investigators. Evaluation of routine functional testing after percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol. 2004;93:744-7.
32. Eisenberg MJ, Wilson B, Lauzon C, Huynh T, Eisenhauer M, Mak KH, et al. Adore II Investigators. Routine functional testing after percutaneous coronary intervention: results of the aggressive diagnosis of restenosis in high risk patients (Adore II trial). Acta Cardiol. 2007;62(2):143-50.
33. Shaw LJ, Mieres JH, Hendel RH, Boden WE, Gulati M, Veledar E, et al. Comparative effectiveness of exercise electrocardiography with or without myocardial perfusion single photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease. Results from the What Is the Optimal Method for

Ischemia Evaluation in Women (Women) Trial, for the Women Trial Investigators. Circulation. 2011;124:1239-49.
34. Goldman L, Cook EF, Brand DA, Lee TH, Rouan GW, Weisberg MC, et al. A computer protocol to predict myocardial infarction in emergency room patients with chest pain. N Engl J Med. 1988;318:797-803.
35. Stein RA, Chaitman BR, Balady GJ, Fleg JL, Limacher MC, Pina IL, et al. Safety and utility of exercise testing in emergency room chest pain centers. An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, And Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. Circulation. 2000;102:1463-7.
36. Madsen JK, Stubgaard M, Utne HE, Hansen JF, van Duijvendijk K, Reiber JH et al. Prognosis and thallium-201 scintigraphy in patients admitted with chest pain without confirmed myocardial infarction. Br Heart J. 1988;59:184-9.
37. Freeman MR, Chisholm RJ, Armstrong PW. Usefulness of exercise electrocardiography and thallium scintigraphy in unstable angina pectoris in predicting the extent and severity of coronary artery disease. Am J Cardiol. 1988; 62:1164-70.
38. Margonato A, Ballarotto C, Bonetti F, Cappelletti A, Sciammarella M, Cianflone D, et al. Assessment of residual tissue viability by exercise testing in recent myocardial infarction: comparison of the electrocardiogram and myocardial perfusion scintigraphy. J Am Coll Cardiol. 1992;19:948-52.
39. Nallamothu N, Bagheri B, Acio ER, Heo J, Iskandrian AE. Prognostic value of stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography imaging in patients with left bundle branch block. J Nucl Cardiol. 1997;4:487-93.
40. Vaduganathan P, He ZX, Raghavan C, Mahmarian JJ, Verani MS. Detection of left anterior descending coronary artery stenosis in patients with left bundle branch block: exercise, adenosine or dobutamine imaging? J Am Coll Cardiol. 1998; 28:543-50.
41. De Puey EG, Guertler-Krawczynska E, Robbins WL. Thallium-201 spect in coronary artery disease patients with left bundle branch block. J Nucl Med. 1988; 29:1479-85.
42. Larcos G, Gibbons RJ, Brown ML. Diagnostic accuracy of exercise thallium-201 single photon emission computed tomography in patients with left bundle branch block. Am J Cardiol. 1991;68:756-60.
43. Tawarahara K, Kurata C, Taguchi T, Kobayashi A, Yamazaki N. Exercise testing and thallium-201 emission computed tomography in patients with intraventricular conduction disturbances. Am J Cardiol. 1992;69:97-102.
44. Braat SH, Brugada P, Bar FW, Gorgels AP, Wellens HJ. Thallium-201 exercise scintigraphy and left bundle-branch block. Am J Cardiol. 1985;55:224-6.
45. Hirzel HO, Senn M, Nuesch K, Buettner C, Pfeiffer A, Hess OM, et al. Thallium-201 scintigraphy in complete left bundle-branch block. Am J Cardiol. 1984; 53:764-9.
46. Burns RJ, Galligan L, Wright LM, Lawand S, Burke RJ, Gladstone PJ. Improved specificity of myocardial thallium-201 single-photon emission computed tomography in patients with left bundle-branch block by dipyridamole. Am J Cardiol. 1991;68:504-8.
47. Rockett JF, Wood WC, Moinuddin M, Loveless V, Parrish B. Intravenous dipyridamole thallium-201 Spect imaging in patients with left bundle-branch block. Clin Nucl Med. 1990;15:401-7.
48. O'Keefe JH Jr, Bateman TM, Silvestri R, Barnhart C. Safety and diagnostic accuracy of adenosine thallium-201 scintigraphy in patients unable to exercise and those with left bundle-branch block. Am Heart J. 1992;124:614-21.
49. Chalela WA, Moffa PJ, Ramires JA, Moraes AP, Soares Júnior J, Meneghetti JC. Detection of the viable myocardium. A perfusion scintigraphic study, before and after coronary artery bypass surgery in myocardial infarction patients. Arq Bras Cardiol. 1999;72:523-45.
50. Lombardo A, Loperfido F, Pennestri F, Rossi E, Patrizi R, Cristinziani G, et al. Significance of transient ST-T segment changes during dobutamine testing in Q wave myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 1996;27:599-605.
51. Maddahi J, Rodrigues E, Berman DS, Kiat H. State-of-the-art: myocardial perfusion imaging. Cardiol Clin. 1994;12:199-222.
52. Iskandrian AS, Verani MS, Heo J. Pharmacologic stress testing: mechanism of action, hemodynamic response, and results in detection of coronary artery disease. J Nucl Cardiol. 1994;1:94-111.
53. Leppo JA. Comparison of pharmacologic stress agents. J Nucl Cardiol. 1996;3:22-6.
54. Lin SS, Lauer MS, Marwick TH. Risk stratification of patients with medically treated unstable angina using exercise echocardiography. Am J Cardiol. 1998; 82:720-4.
55. Irving JB, Bruce RA. Exertional hypotension and post exertional ventricular fibrillation in stress testing. Am J Cardiol. 1977;39:849-51.
56. Gibbons L, Blair SN, Kohl HW, Cooper K. The safety of maximal exercise testing. Circulation. 1989;80:846-52.
57. Shepard RJ. Do risks of exercise justify costly caution? Physician and Sports Med. 1977;5:58.
58. Cobb LA, Weaver WD. Exercise: a risk for sudden death in patients with coronary heart disease. J Am Coll Cardiol. 1986;7:215-9.
59. Nichol G, Walls R, Goldman L, Pearson S, Hartley LH, Antman E, et al. A critical pathway for management of patients with acute chest pain who are at low risk for myocardial ischemia; recommendations and potential impact. Ann Intern Med 1977; 127:996-1.005.
60. Mikhail MG, Smith FA, Gray M, Britton C, Frederiksen SM. Cost-effectiveness of mandatory stress testing in chest pain center patients. Ann Emerg Med. 1997; 29:88-98.
61. Polanczyck CA, Johnson PA, Hartley LH, Walls RM, Shaykevich S, Lee TH. Clinical correlates and prognostic significance of nearly negative exercise tolerance test in patients with acute chest pain seen in the hospital emergency department. Am J Cardiol. 1998;81:288-92.
62. Chalela WA, Moffa PJ, Meneghetti JC. Estresse cardiovascular – princípios e aplicações práticas, 1. ed, p. 61, São Paulo, 2004.

10 Teste de Inclinação – *Tilt Test*

Martina Battistini Pinheiro
Denise Tessariol Hachul

SUMÁRIO

Introdução

O *tilt-test*, ou teste de inclinação, foi realizado pela primeira vez em 1986 como exame complementar no diagnóstico de síncope inexplicada[1].

Atualmente, é utilizado para diagnóstico de síncope neuromediada e outras alterações da pressão arterial (PA) e da frequência cardíaca (FC) relacionadas a ortostase, como hipotensão ortostática, disautonomias, taquicardias ortostáticas e também para diagnóstico de síncope relacionada a hipersensibilidade do seio carotídeo.

Método

Como preparo para o exame, é necessário jejum de 6 horas para sólidos e 4 horas para líquidos. O ambiente deve ser calmo, silencioso e à meia-luz.

O paciente será monitorizado através de eletrocardiograma contínuo para análise do ritmo e da frequência cardíaca; e também manguito de pressão arterial, que irá aferir a pressão arterial a cada minuto ou, de preferência, por meio de equipamentos com medidas de pressão batimento a batimento.

Inicia-se o exame pela fase de repouso, com o paciente em decúbito dorsal horizontal, por 5 a 10 minutos, seguido da fase de inclinação, na qual o paciente é colocado em ortostase, a 70°. A fase de inclinação tem duração máxima de 40 min para adultos e 20 minutos para crianças com menos de 14 anos.

Em pacientes com idade superior a 14 anos ou com mais de 40 kg, após 20 min de inclinação, realiza-se sensibilização farmacológica com 1,25 mg de nitrato sublingual, a fim de sensibilizar o teste sem comprometer sua especificidade[2].

Nos pacientes com mais de 40 anos, principalmente naqueles acima de 65 anos, realiza-se a massagem do seio carotídeo,[3] que pode ser realizada com o paciente em ortostase antes da sensibilização farmacológica, ou em decúbito dorsal horizontal (DDH) ao final do exame. É realizada compressão do seio carotídeo por 10 segundos, após prévia ausculta das carótidas, estando contraindicada em pacientes com sopro carotídeo e/ou infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC) ou ataque isquêmico transitório (AIT) antes de 3 meses da data do exame.

Em caso de resposta positiva, o exame é imediatamente interrompido, e o paciente é colocado em posição de Trendelenburg até recuperação hemodinâmica e dos sintomas (Figura 1).

Indicações e contraindicações[4]

Os Quadros 1 e 2 apresentam as situações em que o *tilt test* é indicado ou contraindicado.

Tipos de resposta

São várias as respostas ao teste, comentadas a seguir.

Negativa

Não ocorre alteração significativa da FC e PA(Figura 2).

Figura 1. Exemplo de gráfico de *tilt test* negativo.
DDH: decúbito dorsal horizontal; FC: frequência cardíaca; MSCD: massagem do seio carotídeo direito; MSCE: massagem do seio carotídeo esquerdo; PA: pressão arterial.

Quadro 1. Casos em que o *tilt test* é indicado

Indicações	Nível de evidência
Episódio único de síncope inexplicada em pacientes com alto risco ocupacional (p. ex., pilotos de avião, motoristas de ônibus)	IB
Episódios recorrentes de síncope em pacientes com coração normal ou com doença cardíaca, quando afastada síncope cardíaca	IB
Quando é necessário demonstrar ao paciente a confirmação do diagnóstico de síncope reflexa	IC
Diagnóstico diferencial entre síncope reflexa e hipotensão ortostática	IIaC
Diferenciação de síncope com movimentos tônicos de epilepsia	IIbC
Avaliação de pacientes com quedas inexplicadas	
Avaliação de pacientes com síncopes recorrentes e doença psiquiátrica para auxílio diagnóstico	IIbC

Quadro 2. Casos em que o *tilt test* é contraindicado

Contraindicações	Nível de evidência
Estenose mitral grave	IIIIC
Estenose aórtica grave	IIIC
Doença arterial coronariana obstrutiva proximal – tronco da coronária esquerda ou descendente anterior proximal	IIIC
Miocardiopatia hipertrófica obstrutiva	IIIC
Estenose carotídea grave	IIIC
Gravidez	IIIC
IAM, AVC ou AIT antes de 3 meses após evento	IIIC
Não deve ser utilizado para controle terapêutico	IIIC

AIT: acidente isquêmico transitório; AVC: acidente vascular cerebral; IAM: infarto agudo do miocárdio.

Vasodepressora[5]

Caracterizada por queda abrupta da PA, de 30 mmHg, sem alteração significativa da FC (queda inferior a 10%) (Figura 3).

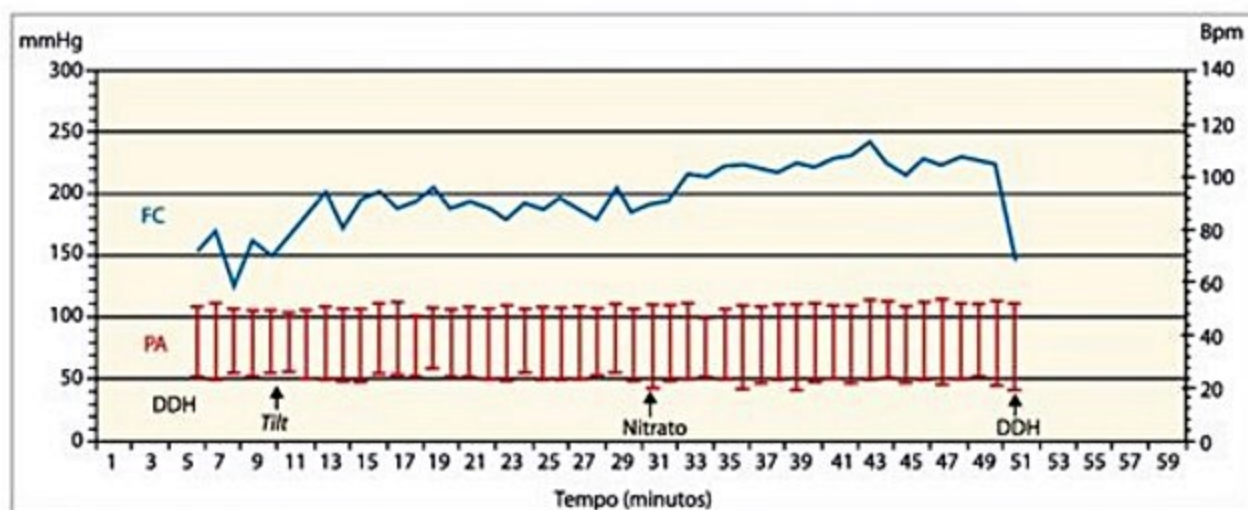
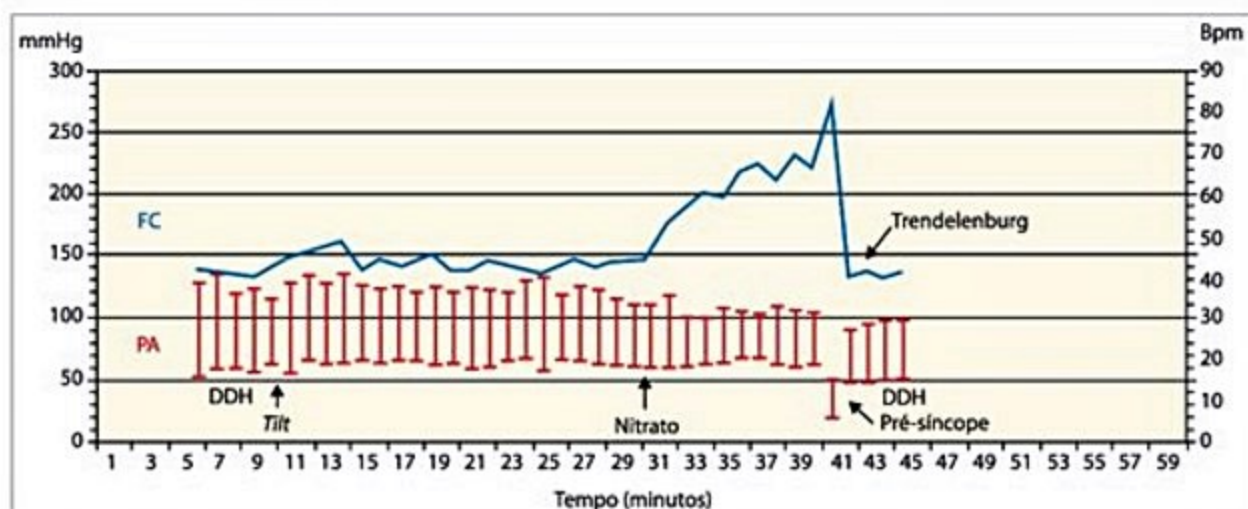
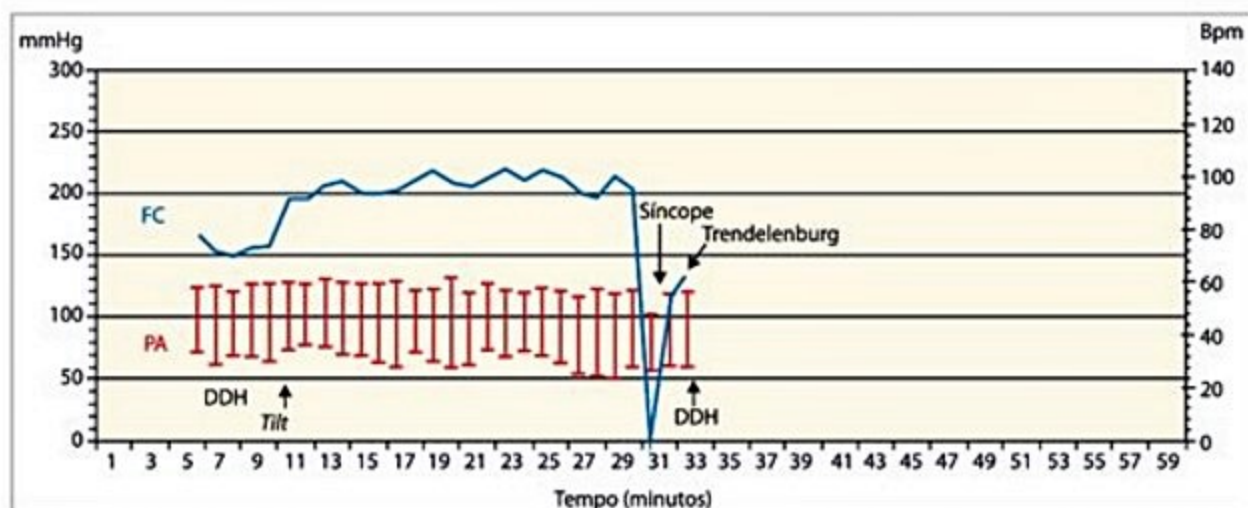
Cardioinibitória tipo IIA

Caracterizada por queda abrupta da FC para menos de 40 bpm por mais de 10 segundos ou assistolia por menos de 3 segundos (Figura 4).

Cardioinibitória tipo IIB

Caracteriza-se por assistolia abrupta superior a 3 segundos (Figura 5).

Mista tipo I

Caracteriza-se por queda abrupta da PA (superior a 30 mmHg) e queda simultânea da FC de mais de 10%, em comparação com o pico de FC atingido (Figura 6).

■ **Figura 2.** Exemplo de gráfico de *tilt test* negativo.
DDH: decúbito dorsal horizontal; FC: frequência cardíaca; PA: pressão arterial.

■ **Figura 3.** Exemplo de gráfico de *tilt test* com resposta vasodepressora. Notar a FC elevada no momento da queda da PA.
DDH: decúbito dorsal horizontal; FC: frequência cardíaca; PA: pressão arterial.

■ **Figura 4.** Exemplo de gráfico de *tilt test* com resposta cardioinibitória tipo IIB. Notar a assistolia com queda pouco significativa da pressão arterial.
DDH: decúbito dorsal horizontal; FC: frequência cardíaca; PA: pressão arterial.

Hipotensão ortostática[6]

Caracteriza-se por queda da PA sistólica superior a 20 mmHg e/ou da diastólica (> 10 mmHg) em até 3 minutos da ortostase (Figura 7).

Disautonomia[7]

É caracterizada por hipertensão supina e hipotensão ortostática com queda gradual e progressiva da PA, com resposta cronotrópica insuficiente; ou seja, não há au-

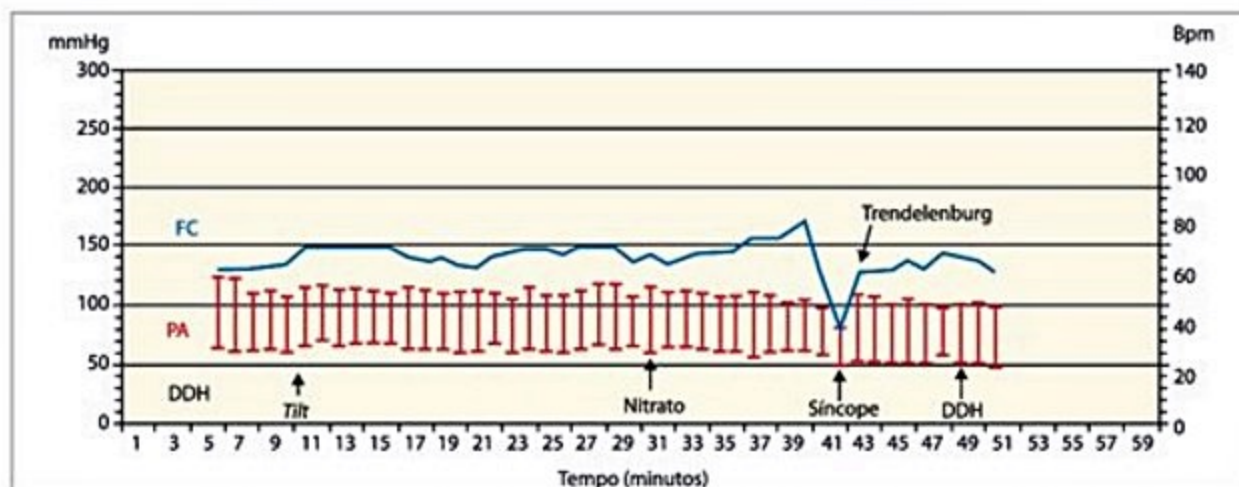



Figura 5. Exemplo de gráfico de *tilt test* com reposta cardioinibitória do tipo IIA. Notar queda pouco acentuada da PA.
DDH: decúbito dorsal horizontal; FC: frequência cardíaca; PA: pressão arterial.

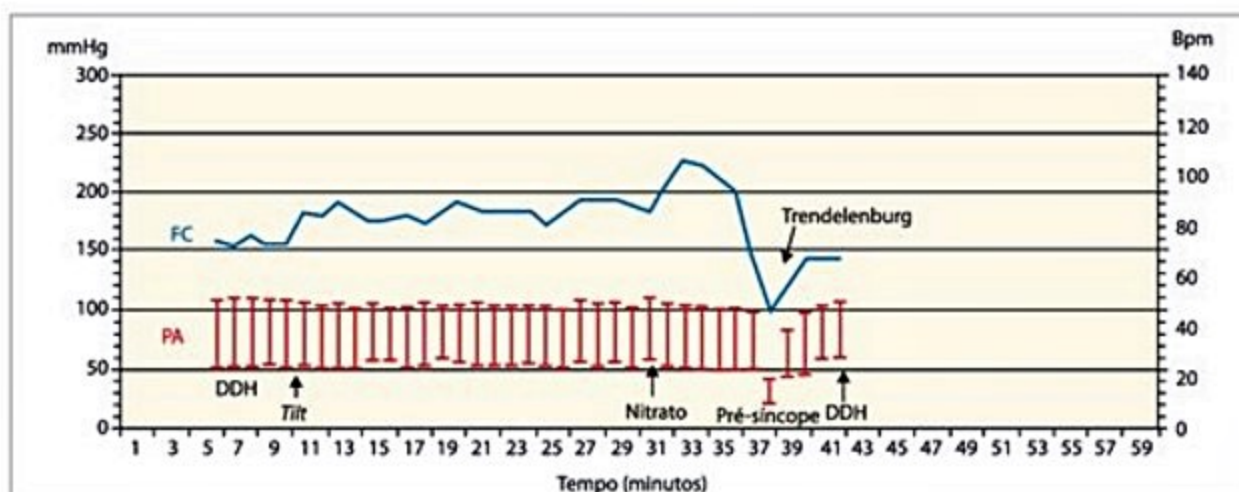



Figura 6. Exemplo de gráfico de *tilt test* com resposta mista. Notar a queda da FC simultaneamente à queda da PA.
DDH: decúbito dorsal horizontal; FC: frequência cardíaca; PA: pressão arterial.

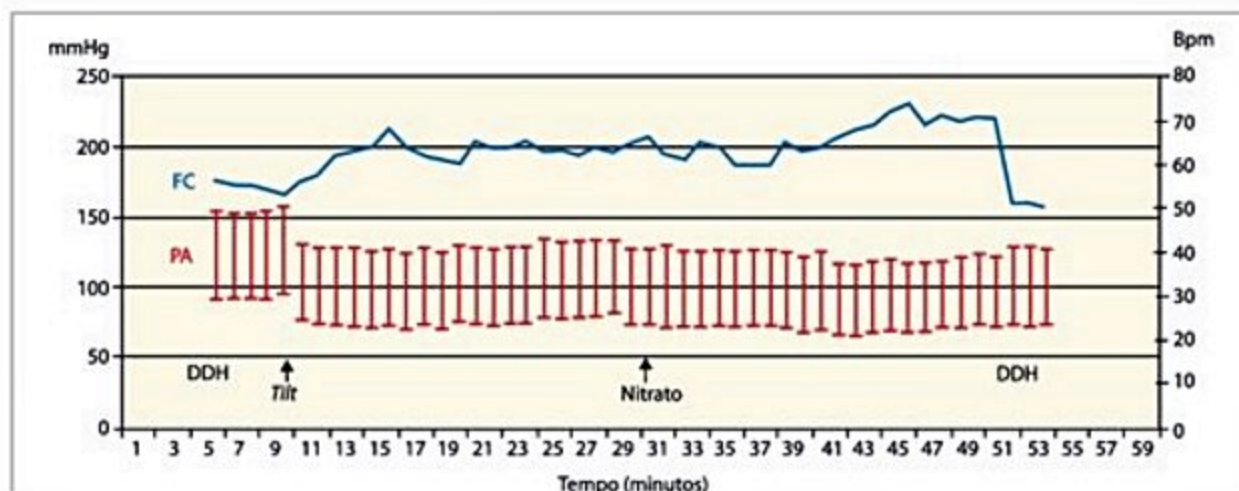



Figura 7. Exemplo de gráfico de *tilt test* com hipotensão ortostática.
DDH: decúbito dorsal horizontal; FC: frequência cardíaca; PA: pressão arterial.

mento da FC ou, se houver, será menor que 10% da FC (Figura 8).

Resposta ou síndrome postural ortostática taquicardizante[9]

Caracteriza-se por aumento da FC em mais de 30 bpm, sendo essa FC maior que 100 bpm após exposição ortostática, mantido durante todo o período de ortostase, sem alteração significativa da PA.

Quando o paciente não apresenta sintomas, tem-se uma resposta postural ortostática taquicardizante (RPOT) e, quando apresenta, síndrome postural ortostática taquicardizante (SPOT). Os sintomas mais comuns são palpitação, mal-estar inespecífico e fadiga (Figura 9).

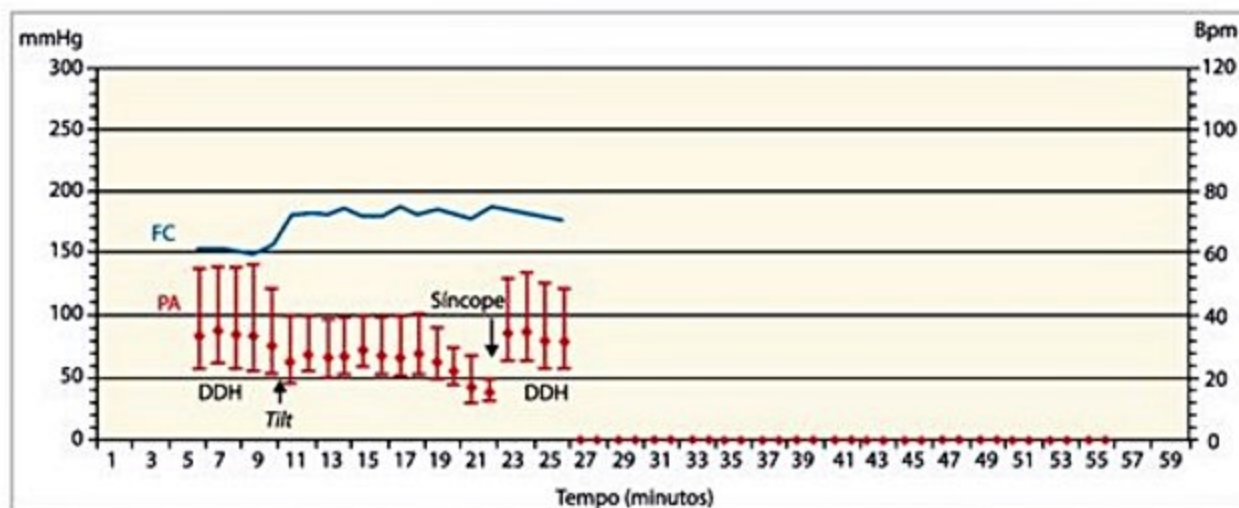



Figura 8. Exemplo de gráfico de disautonomia. Notar a hipertensão supina e a queda progressiva da PA em ortostase.
DDH: decúbito dorsal horizontal; FC: frequência cardíaca; PA: pressão arterial.

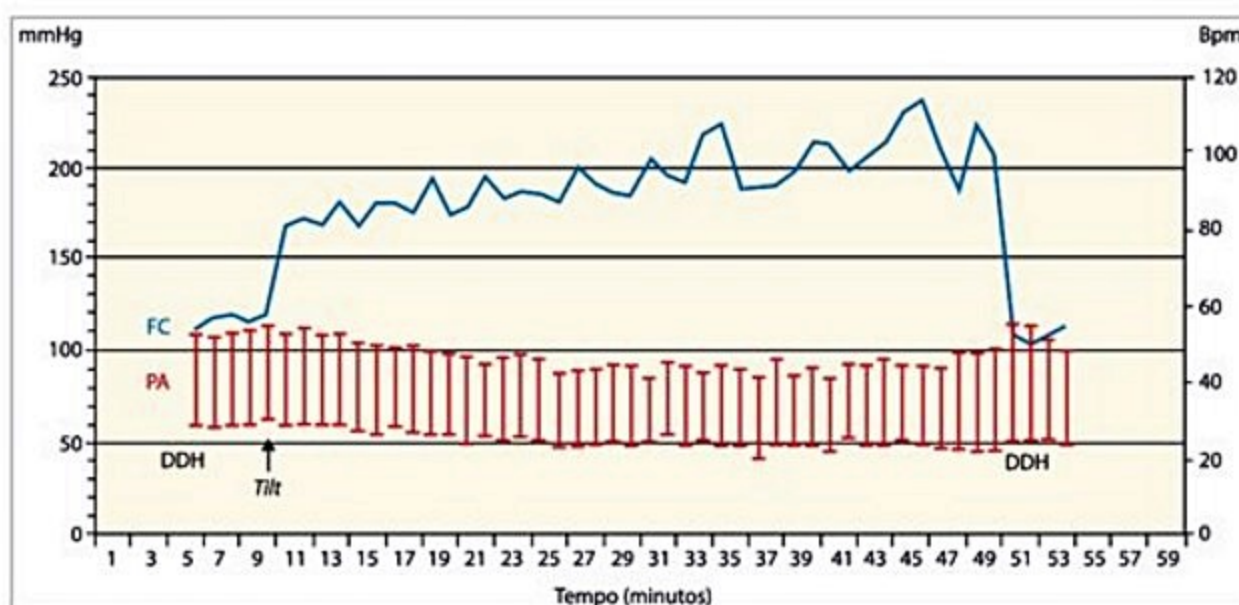



Figura 9. Exemplo de gráfico de *tilt test* com SPOT. Notar o aumento abrupto da FC na exposição ortostática e a manutenção da taquicardia durante todo o período de ortostase.
DDH: decúbito dorsal horizontal; FC: frequência cardíaca; PA: pressão arterial.

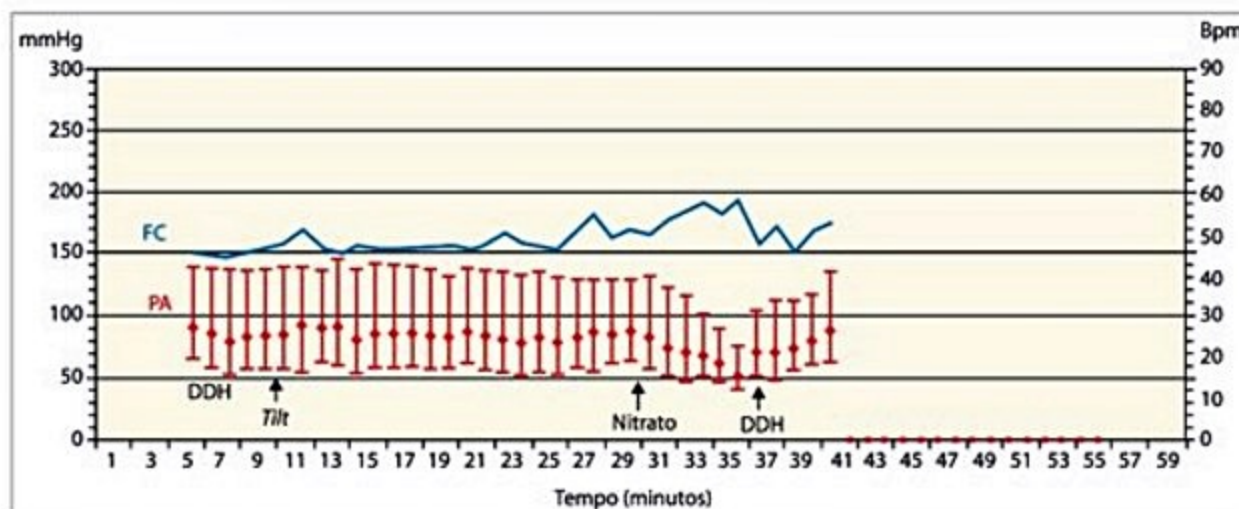



Figura 10. Exemplo de gráfico de *tilt test* com reposta exagerada ao nitrato. Observar a queda progressiva da PA a partir do primeiro minuto após sensibilização.
DDH: decúbito dorsal horizontal; FC: frequência cardíaca; PA: pressão arterial.

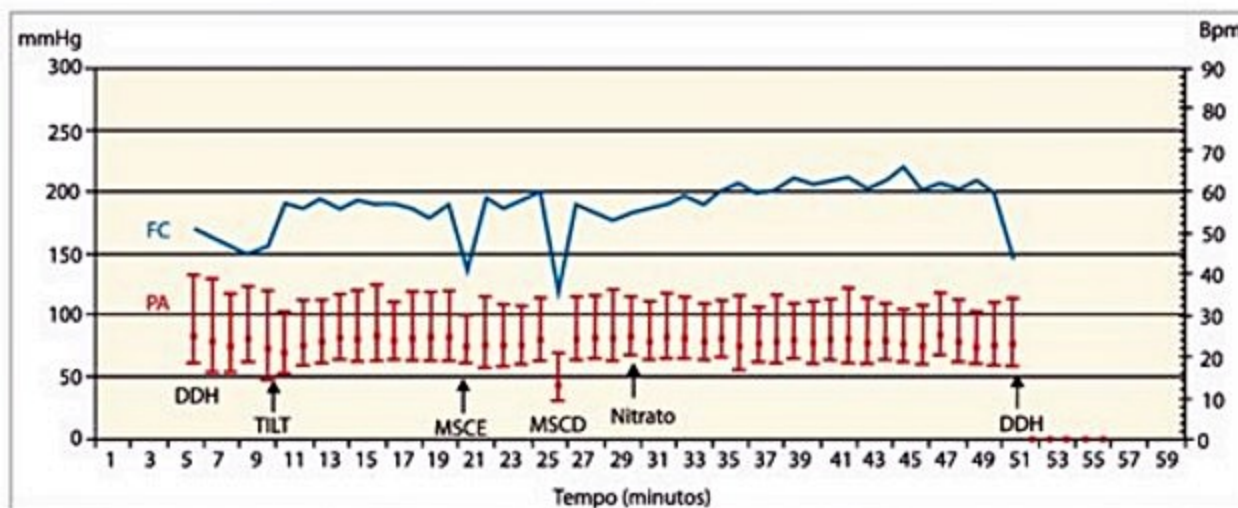



Figura 11. Exemplo de gráfico de *tilt test* com hipersensibilidade do seio carotídeo direito. Notar a queda expressiva da PA.
DDH: decúbito dorsal horizontal; FC: frequência cardíaca; MSCD: massagem do seio carotídeo direito; MSCE: massagem do seio carotídeo esquerdo; PA: pressão arterial.

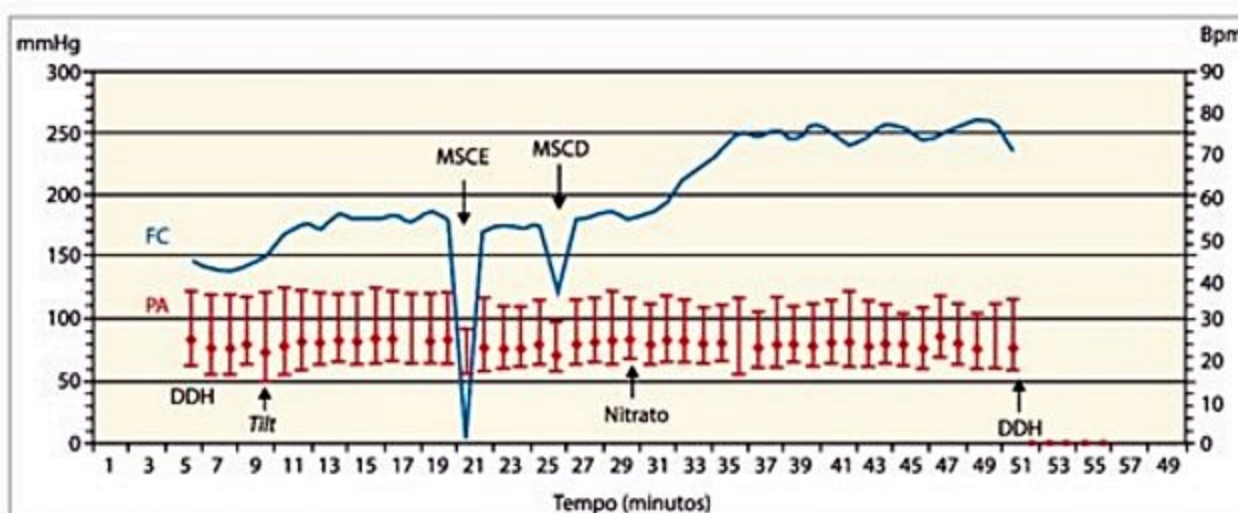



Figura 12. Exemplo de gráfico de *tilt test* com hipersensibilidade do seio carotídeo esquerdo. Notar a assistolia durante massagem.
DDH: decúbito dorsal horizontal; FC: frequência cardíaca; MSCD: massagem do seio carotídeo direito; MSCE: massagem do seio carotídeo esquerdo; PA: pressão arterial.

Resposta exagerada ao nitrato[10]

Não é uma resposta reflexa nem decorrente de qualquer doença. Surge por uma sensibilidade ao nitrato. É mais frequente em idosos e não tem significado clínico.

É caracterizada por queda gradual da PA, iniciada em até 3 minutos após a sensibilização com nitrato sublingual, sem quedas da frequência cardíaca, que permanece estável ou pode até aumentar (Figura 10).

Hipersensibilidade do seio carotídeo[11]

Pode ser vasodepressora ou cardioinibitória.

Vasodepressora

Neste caso, a queda da PA é superior a 30 mmHg com presença de sintomas, ou 50 mmHg sem sintomas (Figura 11).

Cardioinibitória

Assistolia superior a 3 segundos.

Referências Bibliográficas

1. Kenny RA, Ingram A, Bayliss J, Sutton R. Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. Lancet. 1986;1:1352-5.
2. Bartoletti A, Alboni P, Ammirati F, Brignole M, Del Rosso A, Foglia Manzillo G, et al. The Italian Protocol: a simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope. Europace. 2000;2:339-42.
3. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Oddone D, Lolli G, Bertulla A. Neurally mediated syncope detected by carotid sinus massage and head-up tilt test in sick sinus syndrome. Am J Cardiol. 1991;68:1032-6.
4. ESC Guideline for diagnostic and a management of syncope. Europ Heart J. 2009; 30:2631-71.
5. Stephenson J. Fits and faints. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1990. p. 41-57.
6. Naschitz J, Rosner I. Orthostatic hypotension: framework of the syndrome. Post-grad Med J. 2007;83:568-74.
7. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. J Neurol Sci. 1996;144:218-9.
8. Naschitz J, Rosner I. Orthostatic hypotension: framework of the syndrome. Post-grad Med J. 2007;83:568-74.
9. Grubb BP, Kosinski DJ, Boehm K, Kip K. The postural orthostatic tachycardia syndrome: a neurocardiogenic variant identified during head-up tilt table testing. Pacing Clin Electrophysiol. 1997;20:2205-12.
10. Verheyden B, Gisolf J, Beckers F, Karemaker JM, Wesseling KH, Aubert A, et al. Impact of age on the vasovagal response provoked by sublingual nitroglycerine in routine tilt testing. Clin Sci (Lond). 2007;113:329-37.
11. Tea SH, Mansourati J, L'Heveder G, Mabin D, Blanc JJ. New insights into the pathophysiology of carotid sinus syndrome. Circulation. 1996;93:1411-6.

11 Outros Exames Subsidiários Aplicados à Cardiologia: Eletrocardiografia

Carlos Alberto Pastore
Horacio Gomes Pereira Filho

SUMÁRIO

Introdução

O eletrocardiograma (ECG) representa recurso diagnóstico fundamental e de amplo uso na cardiologia, sendo um exame de baixo custo, grande disponibilidade, rápida realização e interpretação. Sua análise deve sempre considerar a correlação entre dados clínicos do paciente como idade, sexo, biotipo sintomas, uso de medicamentos etc., em conjunto com o traçado obtido (Figura 1). Permite assim reconhecer situações de normalidade e suas variantes, bem como as anormalidades geradas por sobrecargas, alterações da condução do estímulo, alterações da perfusão do coração, alterações do ritmo, entre outras. Este capítulo, baseado nas diretrizes de Análise e Emissão de Laudos Eletrocardiográficos da Sociedade Brasileira de Cardiologia, traz descrições e critérios para auxiliar de maneira rápida e correta a interpretação do traçado eletrocardiográfico. Iniciaremos nossa abordagem introduzindo conceitos da eletrofisiologia cardíaca, anatomia e vetorcardiografia, que darão subsídios para uma melhor compreensão do eletrocardiograma.

Eletrofisiologia cardíaca

O eletrocardiograma é o registro na superfície da atividade elétrica de todos os miócitos presentes no coração, de tal maneira que ele acaba se tornando um registro de todos os potenciais de ação das células do coração. Por sua vez, o potencial de ação de uma célula depende, por sua vez, da atuação dos diferentes canais iônicos presentes na membrana celular, com atuação diferenciada nas diferentes fases (Figura 2):

- Fase 0: após uma fase considerada de repouso, há a chegada do estímulo elétrico ao miócito, modificando a permeabilidade da membrana celular, permitindo uma entrada rápida de sódio e em menor quantidade, de cálcio, gerando uma rápida despolarização (ascensão) do potencial de ação, que parte de -90 mV e atinge + 20 mV. A seguir, sucedem-se as fases relacionadas à repolarização.
- Fase 1: ocorre fechamento dos canais de sódio, gerando um retorno rápido do potencial de ação ao redor de 0 mV, gerando um entalhe característico.
- Fase 2: caracterizada por um aspecto de platô que decorre da entrada lenta do íon cálcio para o meio intracelular, com saída lenta de potássio para o meio extracelular.
- Fase 3: retorno do potencial de ação para valores de repouso (-90 mV), em virtude da saída de potássio para o meio extracelular.
- Fase 4: fase de repouso, com equilíbrio iônico, entre sódio, potássio e cálcio.

Nota-se que a fase de recuperação tem duração maior que a ativação e que os aspectos do potencial de ação encontram correlação com o eletrocardiograma de superfície, de tal modo que alterações no potencial de ação celular poderão ser expressas no eletrocardiograma (Figura 3).

Anatomia cardíaca

O coração é um órgão dividido em quatro câmaras: átrio direito (AD), ventrículo direito (VD), átrio esquerdo (AE) e ventrículo esquerdo (VE). Na topografia anatômica real, as câmaras direitas não estão exatamente à

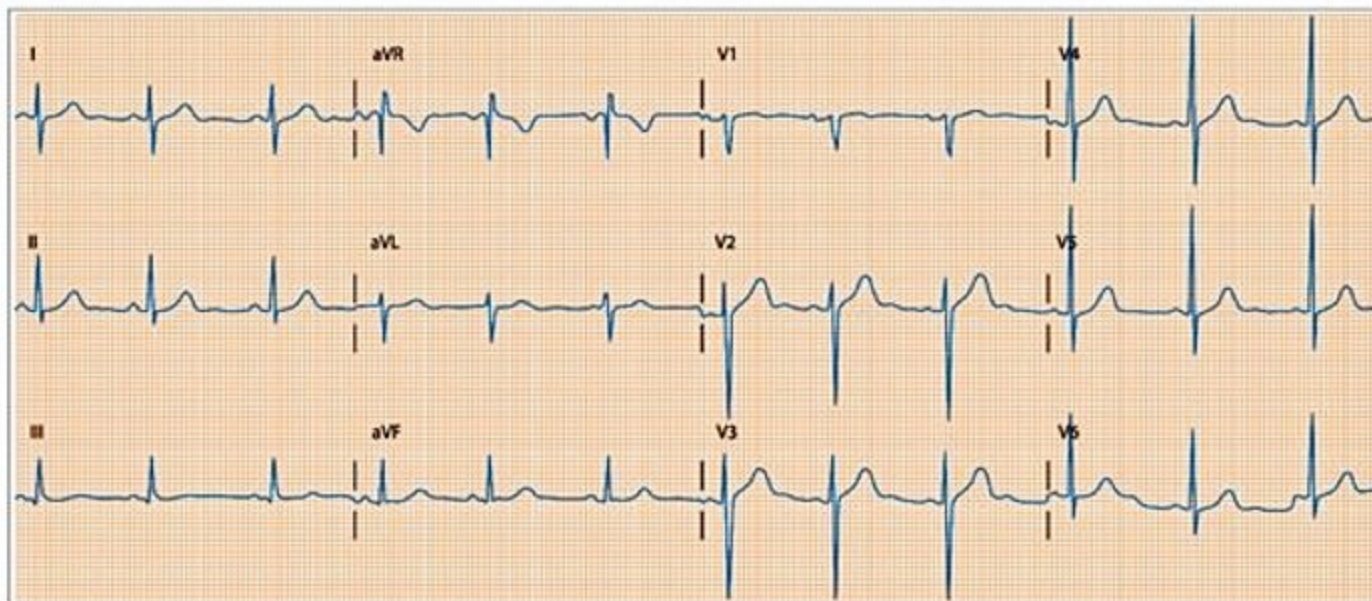



Figura 1. Eletrocardiograma de 12 derivações. O eletrocardiograma é a representação dos fenômenos eletromecânicos do coração que se sucedem, batimento a batimento.

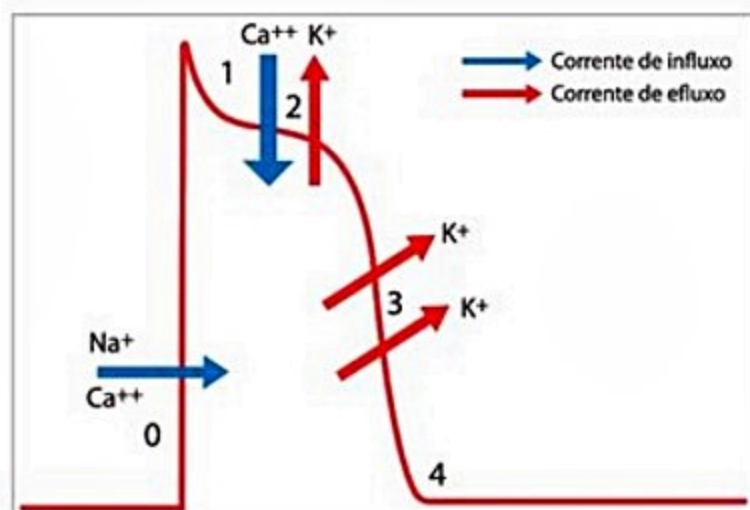



Figura 2. As fases do potencial de ação celular e o fluxo das correntes iônicas de sódio, cálcio e potássio, conforme cada fase.

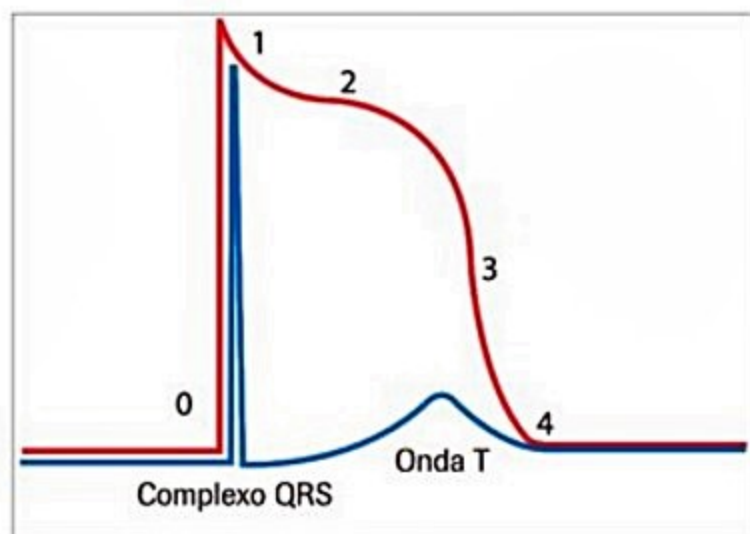



Figura 3. Correlação entre o potencial de ação e o eletrocardiograma de superfície. A fase 0 equivale à despolarização ventricular representada pelo complexo QRS e as fases 1 a 4 correspondem à repolarização ventricular, expressas no ECG pelo segmento ST e onda T.

direita, mas, sim, à direita e à frente, enquanto as câmaras esquerdas não estão exatamente à esquerda, mas, sim, à esquerda e atrás. Dessa forma, num corte transversal do tórax na altura do coração, na direção de frente para trás, a primeira estrutura vista é a parede livre do VD; a seguir vem o septo interventricular e, por último, a parede livre do VE.

No coração normal existem grupos de células que possuem a capacidade de produzir o impulso cardíaco, denominadas células marca-passo. Elas possuem um potencial de ação que é deflagrado espontaneamente e de maneira primordial e em maior frequência, iniciando uma onda de despolarização que ativa as demais células cardíacas. A presença de um sistema elétrico de condução propicia a rápida propagação do impulso elétrico inicial para as demais células cardíacas. O nódulo sinusal representa normalmente o marca-passo natural do coração, determinando assim o ritmo cardíaco normal como ritmo sinusal. O sistema de condução cardíaco compreende as seguintes estruturas:

- Nódulo sinusal.
- Feixe de bachmann para o AE.
- Feixes internodais.
- Nódulo atrioventricular (AV).
- Feixe de His.
- Ramos direito e esquerdo e suas subdivisões.
- Fibras de Purkinje.

Durante o ritmo sinusal normal, o estímulo originado no nó sinusal é conduzido ao AD e pelo feixe de Bachman ao AE, ocorrendo a despolarização de ambos os átrios e a contração atrial. Após a ativação atrial, o estímulo atinge o NAV através dos feixes intermodais. No NAV ocorre um retardo na velocidade de condução do estímulo elétrico, de maneira concomitante ao esvaziamento dos átrios e preenchimento dos ventrículos pelo sangue na última fase da diástole ventricular. Esse fenômeno é conhecido como propriedade decremental do nódulo atrioventricular. Após passar pelo NAV, o impulso,

novamente com grande velocidade, adentra pelo feixe de His, que por sua vez divide-se nos seus ramos direito e esquerdo, e destes para os fascículos (divisões dos ramos) e fibras de Purkinje, atingindo os miócitos ventriculares e deflagrando a despolarização deles e contração ventricular responsável pela sístole (Figura 4).

Noções de vetorcardiografia

A vetorcardiografia é um método de registro das forças eletromotrizes do coração no tempo e no espaço, de forma que a magnitude e a direção das referidas forças possam ser representadas por uma sucessão de vetores instantâneos. A sua representação é de ordem didática, pois, sendo as curvas vetorcardiográficas bidimensionais, apresentam elementos adicionais para o entendimento e memorização do ECG. O vetorcardiograma (VCG) tem a sua expressão em planos (frontal ou vertical, horizontal e sagital), uma vez que o fenômeno elétrico relacionado à atividade elétrica cardíaca se desenvolve de um modo tridimensional (Figura 5).

No VCG, o coração atua como gerador elétrico representado por um dipolo único com magnitude e direção. O método mais aceito na literatura foi introduzido por Ernest Frank, em 1956, que utiliza apenas sete eletrodos para determinar os componentes horizontal (derivação X), vertical (derivação Y) e anteroposterior (derivação Z). Os eletrodos do sistema de Frank são colocados em posições padronizadas, ao longo do quinto espaço intercostal, com o paciente em decúbito supino. A Figura 6 demostra o posicionamento: o eletrodo A na linha medioaxilar esquerda; o E na linha medioesternal e o C à meia distância entre os dois primeiros; o eletrodo I posicionado na linha medioaxilar direita e o M na linha medioespinal. Os H e F, colocados, respectivamente, na face posterior do pescoço, junto à linha espinal, e na perna esquerda. O eletrodo da perna direita – usado como "terra" – e todos os demais são aplicados com pasta apropriada à pele, previamente atritada com álcool.

Dessa forma, temos os seguintes eixos: X, transversal ou componente esquerda-direita (correspondendo à de-

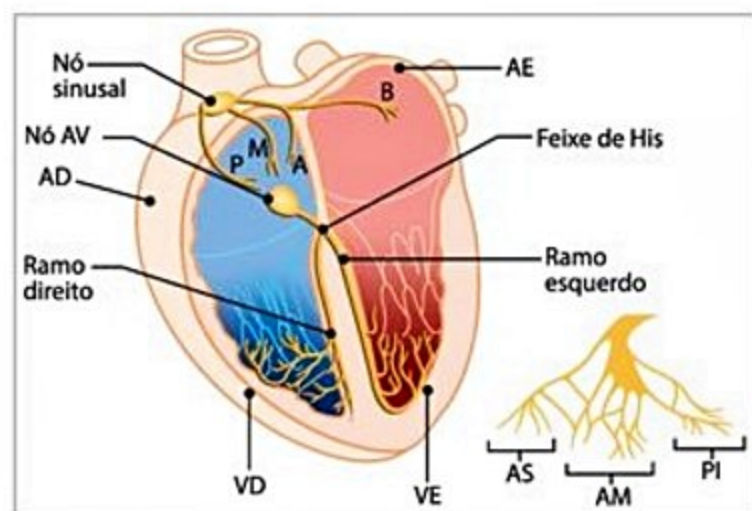



Figura 4. Esquema da anatomia do coração e do sistema de condução elétrica do miocárdio e sua localização. O trato internodal tem representados os seus quatro fascículos: Bachman (B) para o átrio esquerdo; anterior (A); medial (M); posterior (P). Assim como o ramo esquerdo do feixe de His: fascículos anterosseptal (AS); anteromedial (AM); e posteroinferior (PI).

AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo; AV: atrioventricular; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

Figura 5. A ativação elétrica do coração e sua projeção nos três planos espaciais, originando assim as alças vetorcardiográficas características.

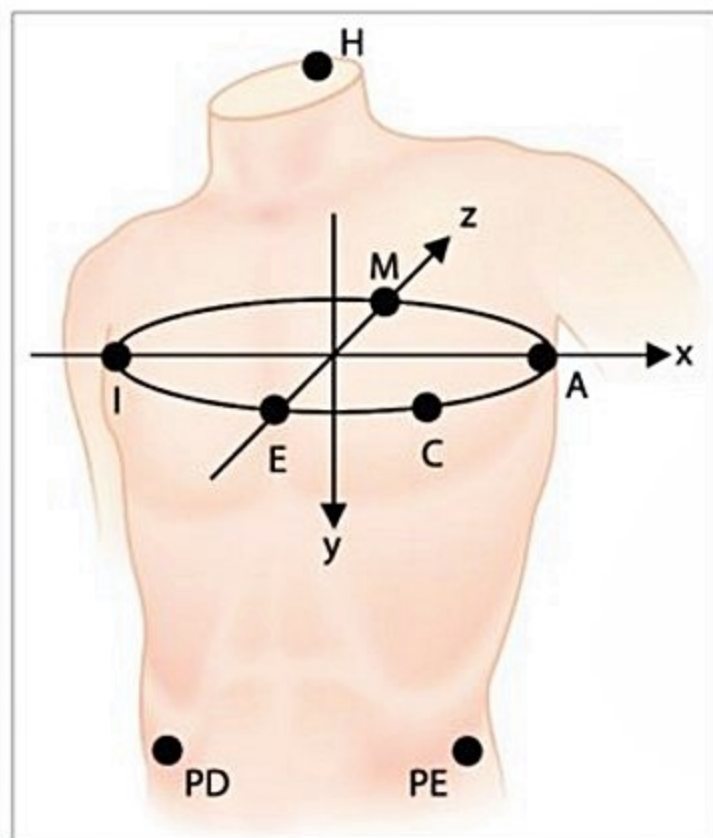



Figura 6. Eixos ortogonais do corpo cruzando-se perpendicularmente no ponto E (centro do tórax). Os eixos (ou componentes) seguem a seguinte orientação: X, da direita para a esquerda; Y, da cabeça aos pés; Z, da parte anterior para a posterior. Observe o posicionamento dos eletrodos no sistema de derivações ortogonais corrigidas, conforme Frank.

rivação DI), vertical ou componente craniocaudal (correspondente à derivação aVF) e, por fim, anteroposterior ou componente frente-trás, procedente de todos os eletrodos precordiais, situados no quinto espaço intercostal (que corresponde à V2).

Esses componentes, combinados 2 a 2, dão origem aos três planos ortogonais, em que se projetarão as curvas espaciais representativas dos fenômenos elétricos do coração (Figura 7). Assim, dos componentes X e Z decorre o plano horizontal (PH), dos Z e Y, o plano sagital (PS) (visto pela direita) e dos X e Y, o plano frontal (PF).

O VCG é constituído por três alças fechadas, isto é, que se iniciam e terminam no mesmo ponto de origem – correspondem aos fenômenos de despolarização atrial e ventricular, e repolarização ventricular. A alça assim formada é colocada em frente ao monitor do aparelho e a interrupção é conseguida pela aplicação da diferença do potencial alternante no cátodo do oscilógrafo. Essa ação oferece duas vantagens:

- Os traços que constituem a alça adquirem a forma de pequenos cometas ou lágrimas. Cada cometa tem sua cauda orientada para o ponto de origem e com isso, sua porção anterior (cabeça) determina a orientação da alça (Figura 8).
- A interrupção da alça se faz de modo constante, a cada 2 ms, de modo que o número de cometas e a distância entre eles fornecem, respectivamente, o tempo e a variação da velocidade de inscrição da alça.

Figura 8. Detalhe de VCG, com destaque para alça de QRS com orientação horária e aspecto dos respectivos cometas que a constituem. Nos planos, observamos três curvas ou alças distintas: uma menor, correspondente à despolarização atrial (alça de P), outra de maior magnitude, relacionada à despolarização ventricular (alça de QRS) e uma de tamanho intermediário, alça de T correspondente à repolarização ventricular. As alças devem ser analisadas nos três planos registrados, registrando-se sua morfologia, rotação e orientação média em cada um deles. e a parte mais distante da curva em estudo, e corresponde à magnitude máxima da alça. Os ramos da alça vetorcardiográfica são nomeados de eferente (a que sai do ponto E, afastando-se deste) e aferente (a que se aproxima do ponto E).

A ativação normal do coração estudada pelo VCG

A alça de P é a menor alça vetorcardiográfica encontrada e relaciona-se à ativação atrial. As forças iniciais do AD têm orientação anterior, inferior e discretamente para a esquerda. A seguir, a ativação caminha para o AE situado posteriormente, gerando forças orientadas para trás, para a esquerda e discretamente para baixo. A alça de P é mais bem estudada nos planos frontal e sagital. Sua direção de inscrição é difícil de ser reconhecida, necessitando frequentemente de ampliações. Assume diferentes configurações, direções e magnitudes nas várias projeções planares. No plano horizontal comumente se inscreve em sentido anti-horário, com uma parte inicial anterior e um componente tardio posterior, com o aspecto em "8" sendo variante do normal. No plano sagital direito, inscreve-se horária, é alongada ou triangular e se orienta para baixo. Já no plano frontal a alça de P é alongada e se orienta para baixo e para esquerda, frequentemente anti-horária (Figura 9).

A alça de QRS está relacionada à ativação de ambos os ventrículos e constitui a maior alça encontrada nos planos. Como a despolarização ventricular é um fenômeno de duração mais longa e a massa cardíaca envolvida nesse caso é progressivamente maior, à medida que o coração se despolariza, é interessante para fins didáticos o entendimento de três vetores resultantes associados a de-

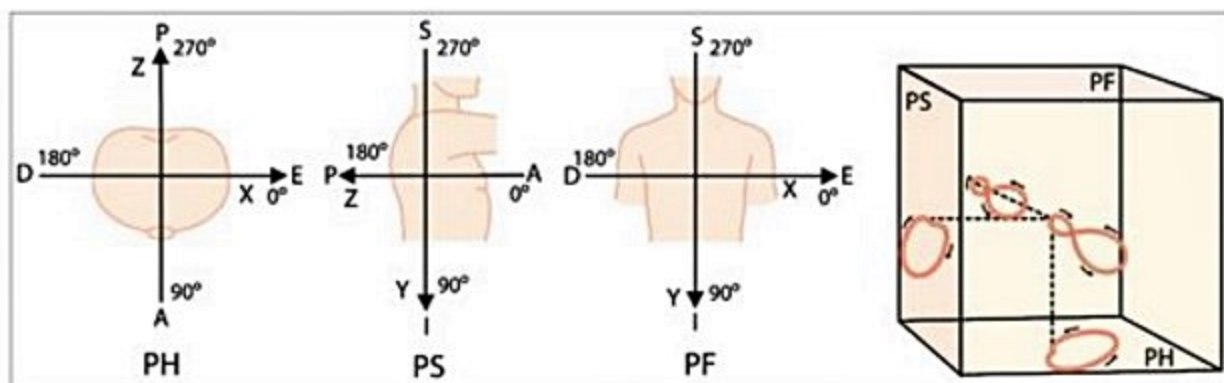
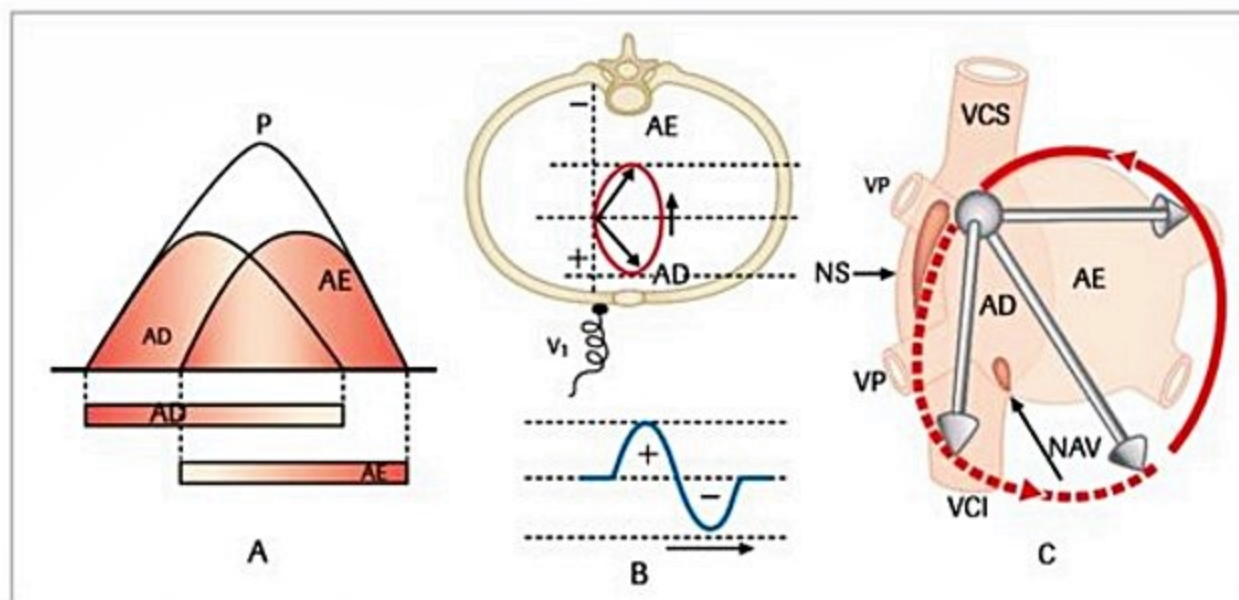
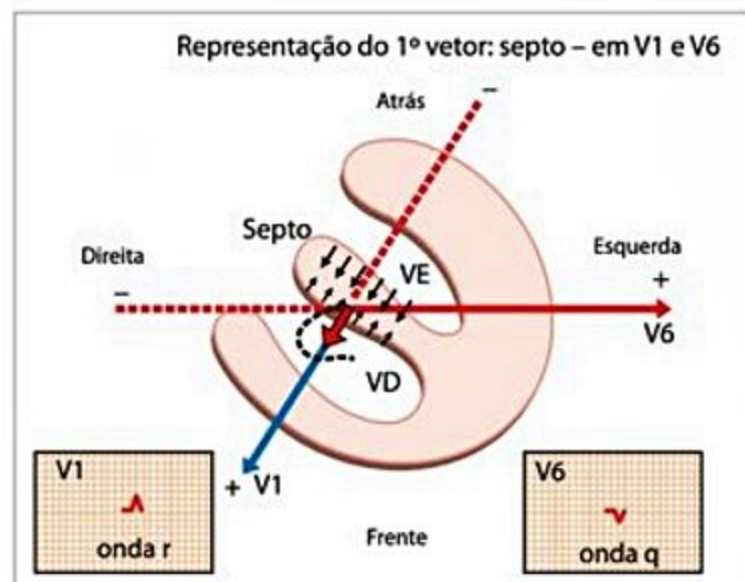



Figura 7. Forma de representação dos planos horizontal (PH), sagital (PS) e frontal (PF) conforme são vistos nos traçados vetorcardiográficos. São indicadas, também, as notações angulares e as direções de positividade de cada componente (ou eixo), estas representadas pelas setas. Prefere-se o PS visto pela direita para a uniformidade das medidas angulares.

■ **Figura 9.** Várias formas de representação da despolarização atrial. A: a onda P como soma das despolarizações dos átrios direito e esquerdo; B: esquema representativo da onda P bifásica em V1, ressaltando a polaridade da derivação eletrocardiográfica e a associação de cada fase da onda P com uma câmara atrial; C: a alça vetorcardiográfica da despolarização atrial como a soma dos vetores gerados pelos átrios durante a onda P. AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo; NAV: nó atrioventricular; NS: nó sinusal; VCI: veia cava inferior; VCS: veia cava superior; VP: veia pulmonar.

terminados instantes específicos: as ativações septal, das paredes livres e das porções basais dos ventrículos.

A ativação septal é mostrada na Figura 10. Dentro do quadro há o desenho esquemático de como se forma o vetor resultante da ativação septal, com preponderância dos efeitos da parede septal do VE sobre a respectiva parede do VD, orientado para a frente e para a direita. O vetor resultante da ativação septal é único nesse instante de tempo, mas é registrado por diferentes derivações precordiais. Em V1 sua magnitude é registrada como positiva nessa derivação e projetada como uma onda "r" no traçado de ECG. Ao contrário, sua direção e sentido são opostos às polaridades de V5 e V6, de modo que sua magnitude é considerada negativa e projetada como uma onda "q" no traçado eletrocardiográfico.

Após a ativação septal, o estímulo continua seu caminho para a ativação das paredes livres (Figura 11). O quadro interno mostra um esboço do vetor resultante (vetor 2) da ativação das paredes livres dos ventrículos direito e esquerdo, também com predomínio deste último na definição da direção e sentido: para trás, baixo e para a esquerda. Na ativação das paredes livres dos ventrículos, o vetor resultante tem sentido e direção concordantes com as derivações V5 e V6, e opostos à polaridade de V1. Então, o mesmo vetor é visto naquelas derivações como uma onda R de grande magnitude e em V1, como uma onda S, de magnitude semelhante.

A última etapa da ativação ventricular é a despolarização das porções basais dos ventrículos (Figura 12). O quadro a seguir mostra o cálculo do vetor resultante (vetor 3) da soma de todos os vetores locais de ativação elétrica. Como nos instantes anteriores da ativação ventricular, a deflexão que esse vetor resultante causa em uma determinada derivação do ECG depende de como ele é projetado sobre o eixo e da polaridade desta. O vetor resultante da ativação das porções basais dos ventrículos se situa de forma quase totalmente perpendicular a V1, de

■ **Figura 10.** Ativação septal vista no plano horizontal por derivações precordiais diferentes. O mesmo momento da ativação provoca ondas distintas do ECG, conforme a polaridade da derivação. Dentro do quadro em detalhe há a representação do vetor resultante (vetor 1, em vermelho), nesse instante, com sentido positivo em V1 e, ao mesmo tempo, de sentido negativo em V5 e V6. O traçado pontilhado em preto representa o início da alça do VCG no plano horizontal, referente ao primeiro vetor.

modo que nenhuma onda é gerada no complexo QRS dessa derivação, e este tem a configuração típica rS após a total despolarização dos ventrículos. Em relação a V5 e V6, contudo, o mesmo vetor causa uma deflexão negativa, originando o complexo QRS típico e completo com onda S terminal após a total ativação ventricular.

A Figura 13 mostra, no mesmo plano horizontal das imagens anteriores, a alça vetorcardiográfica completa da ativação ventricular, sua correspondência com diferentes morfologias de complexos QRS e os três vetores resultantes discutidos anteriormente, sendo cada vetor um instante específico de tempo. A alça vetorcardiográfica do

Representação do segundo vetor: paredes livres – em V1 e V6

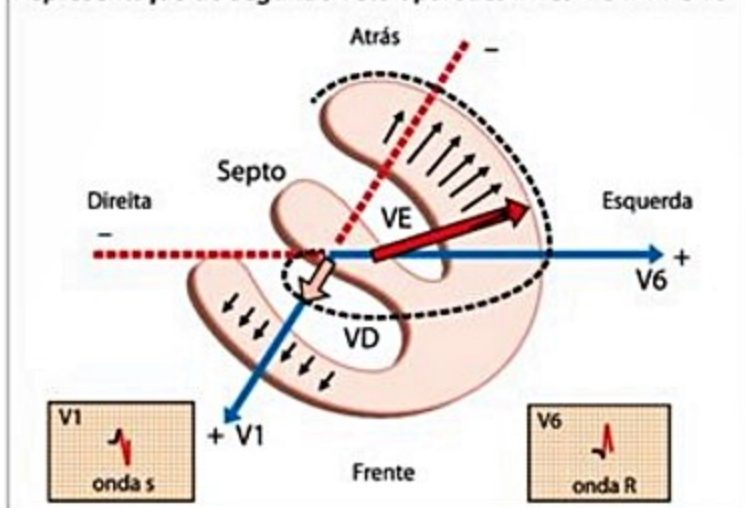



Figura 11. Dois momentos da ativação ventricular vista no plano horizontal por derivações precordiais distintas: septal (vetor 1 amarelo) e das paredes livres (vetor 2 vermelho). O mesmo instante provoca ondas distintas do ECG conforme a polaridade da derivação. Dentro do quadro em detalhe há a representação do vetor resultante da despolarização das paredes livres (vetor 2 vermelho) nesse instante, como sentido negativo em V1 e ao, mesmo tempo, de sentido positivo em V5 e V6. O traçado pontilhado em preto representa agora o desenho da alça do VCG com a contribuição do primeiro e segundo vetor.

Figura 13. Alça vetorcardiográfica típica da ativação ventricular no plano horizontal (A: anterior; P: posterior; D: direita; E: esquerda). Para fins de comparação e clareza didática são incluídos, com a mesma notação das imagens anteriores, os vetores da ativação septal (vetor 1), das paredes livres (vetor 2) e das porções basais dos ventrículos (vetor 3). Também são mostradas morfologias típicas de QRS nas derivações V1, V5-V6, ressaltando como cada deflexão se correlaciona com trechos específicos da alça. Por último, há a localização dos eixos e polaridades das derivações precordiais V1-V6, tanto no corte anatômico esquemático quanto na representação da alça vetorcardiográfica.

Representação do terceiro vetor: porções basais – em V1 e V6

Figura 12. Ativação das porções basais dos ventrículos vista no plano horizontal por derivações precordiais distintas. O mesmo instante pode ser representado ou não no ECG, conforme a polaridade da derivação. Dentro do quadro em detalhe há a representação do vetor resultante (vetor 3, em vermelho) nesse instante, perpendicular a V1 – e, portanto, de magnitude inexistente – sendo representado pela deflexão nula da linha isoelétrica; e, ao mesmo tempo, de sentido negativo em V5 e V6. O traçado pontilhado em preto evidencia a alça vetocardiográfica gerada pelos três vetores no plano horizontal.

QRS é a composição de todos os vetores instantâneos registrados durante a ativação ventricular, unidos entre si pelas setas. É a alça de maior magnitude, assumindo aspecto alongado ou arrendondado. Quanto à leitura desse VCG, no PH, a ativação septal ocorre sempre na porção anterior, iniciando-se pelo seu lado direito e seguindo à esquerda.

De maneira geral, a alça do QRS se inscreve de modo simétrico, suave, sem trocas súbitas de direções. Em todos os planos, a porção inicial e terminal da alça caracteriza-se por moderada lentificação na sua inscrição, particularmente por aproximação dos cometas, que por vezes assumem morfologia de ponto.

A alça da onda T tem forma elíptica ou alongada, sendo seu ramo eferente bem mais lento que o ramo aferente. Em indivíduos normais, a alça de repolarização ventricular situa-se dentro da alça de QRS e tem magnitude inferior a esta e maior que a alça de P.

Registro do eletrocardiograma: derivações eletrocardiográficas

Devemos sempre que possível realizar o ECG em decúbito dorsal horizontal preferencialmente com paciente confortável sobre a maca e com adequado preparo da pele. O registro utiliza doze derivações dispostas em dois planos derivados da vetorcardiografia (frontal e horizontal). O PF é constituído por seis derivações, sendo três bipolares dos membros (I, II e III ou DI, DII e DIII) e três unipolares amplificadas (aVR, aVL e aVF). Uma derivação bipolar mede a diferença de potencial entre duas regiões. Assim, DI é a diferença de potencial entre o braço esquerdo (considerado polo positivo) e o braço direito (considerado polo negativo), DII é a diferença de potencial do braço esquerdo (polo negativo) com a perna esquerda (polo positivo) e DIII a diferença entre o braço direito (polo negativo) e a perna esquerda (polo positivo). Essas três derivações foram as primeiras a serem descritas e constituíram a base da teoria do "triângulo de Eithoven".

As derivações unipolares amplificadas são obtidas a partir do registro da diferença de potencial entre o eletrodo explorador de um dos membros e a média obtida entre os potenciais obtidos dos outros dois membros. Assim, aVR tem sua positividade sobre o braço direito, aVL sobre o braço esquerdo e aVF na perna esquerda. O conjunto das seis derivações que estabelecem o plano frontal forma, quando reunido em um centro elétrico hipotético e comum, um sistema de seis eixos (hexaxial), com um intervalo de 30° entre cada eixo (Figura 14).

O PH é constituído por seis derivações unipolares torácicas de V1 a V6 (são consideradas unipolares, pois registram o potencial de determinada região do tórax em relação a um eletrodo indiferente, com potencial próximo a zero). Os eletrodos precordiais devem ser colocados no tórax (Figura 15) nessa disposição:

- V1: 4° espaço intercostal direito, paraesternal.
- V2: 4° espaço intercostal esquerdo, paraesternal.
- V3: em ponto médio de V2 e V4.
- V4: no 5° espaço intercostal esquerdo, na intersecção deste com a linha hemiclavicular.
- V5: no 5° espaço intercostal esquerdo, na intersecção deste com a linha axilar anterior.
- V6: no 5° espaço intercostal esquerdo, na intersecção deste com a linha axilar média.

Ocasionalmente podem ser utilizadas derivações especiais, para melhor avaliação de infartos laterais (V7, V8, V9), infarto do ventrículo direito (V3R, V4R), derivações modificadas de Lewis e Golub para análise de ritmo etc.

Calibração e registro

O registro do eletrocardiograma é feito em papel milimetrado com intervalos de 1 mm. A padronização adotada orienta velocidade do papel milimetrado a 25 mm/s, de tal maneira que no sentido horizontal cada quadrado represente uma duração de 40 ms. Para a calibração de amplitude, vista no sentido vertical, habitualmente usamos a referência de 10 quadrados (N), de tal maneira que 10 mm = 1 mV. A depender da situação, para melhor visualização das ondas, podemos usar ganhos de N/4, N/2, 2N, 4N etc.

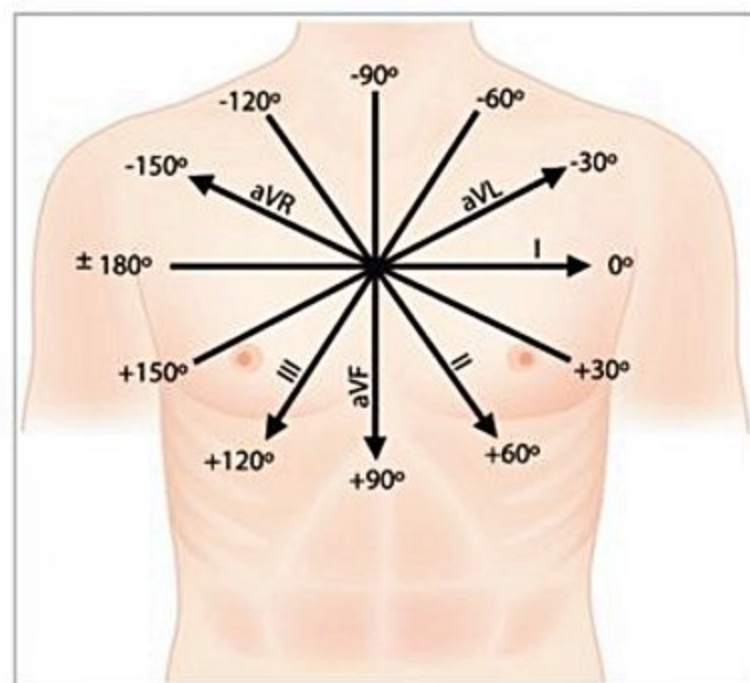



Figura 14. Plano frontal e disposição das derivações no sistema hexaxial formado a partir de um centro elétrico comum.

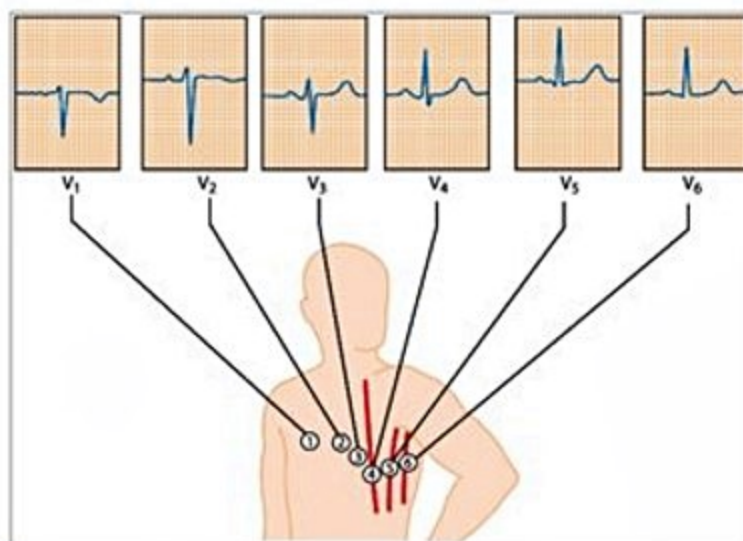



Figura 15. Plano horizontal e disposição das derivações precordiais que o constituem.

O eletrocardiograma normal

Para a análise correta do ECG, deve-se sempre considerar a idade, o sexo e contexto clínico de sua realização (Figura 16). No ECG, são analisados as seguintes ondas e intervalos:

- Onda P: representa a ativação de ambos os átrios, com duração de 0,06 a 0,09 s (crianças) e 0,08 a 0,11 s (adultos). Apresenta morfologia arrendondada, com amplitude de 0,5 a 2 mm, com eixo elétrico da onda P (SâP) no plano frontal variando de - 30 a + 90 graus, sendo comumente positiva em DI, DII, aVF e isodifásica em V1 (onda P de origem sinusal).
- Intervalo PR: reflete o caminho do estímulo elétrico, das fibras musculares atriais, nó atrioventricular e início da despolarização ventricular. É aferido do início da onda P ao início do complexo QRS, com duração de 0,12 a 0,20 s.
- Complexo QRS: representa a ativação ventricular, com duração de 0,08 a 0,12s, com morfologia variável com complexos do tipo rS, Rs, qRs, QS, RsR' etc. O eixo normal do complexo QRS (SâQRS) no plano frontal pode situar-se de - 30 a + 120°.
- Segmento ST: definido como o intervalo entre o fim do complexo QRS (o chamado ponto J) e o início da onda T. Normalmente apresenta-se isoelétrico, com pequenos desníveis não superiores a 1 mm.
- Onda T: representa a repolarização ventricular, tendo morfologia positiva, arrendondada e levemente assimétrica, com amplitude não superior a 6 mm ou até 30% da amplitude do complexo QRS que a precede.

- Onda U: deflexão pequena e arrendondada logo após a onda T, originada da ativação das células M.
- Intervalo QT: medido do início do QRS ao final da onda T. Sua duração é maior em crianças e mulheres quando comparadas com homens adultos. É inversamente proporcional à frequência cardíaca, de tal modo que o QT medido (QTm) deve ser corrigido pela FC, utilizando-se fórmulas, como a de Bazett, na qual QT corrigido = QTm/$RR^{1/2}$, com RR e QTm em segundos. Quando o QTm > 500 ms e QTc > 460 ms, são considerados prolongados (QT longo).

Existem números considerados de achados eletrocardiográficos que são tidos como variantes da normalidade, como os padrões gerados pelos biotipos (brevelíneos com eixo horizontalizado ou para cima e esquerda no plano frontal e longilíneos com eixo verticalizado ou à direita), persistência do padrão juvenil de repolarização, repolarização precoce etc. (Figura 17).

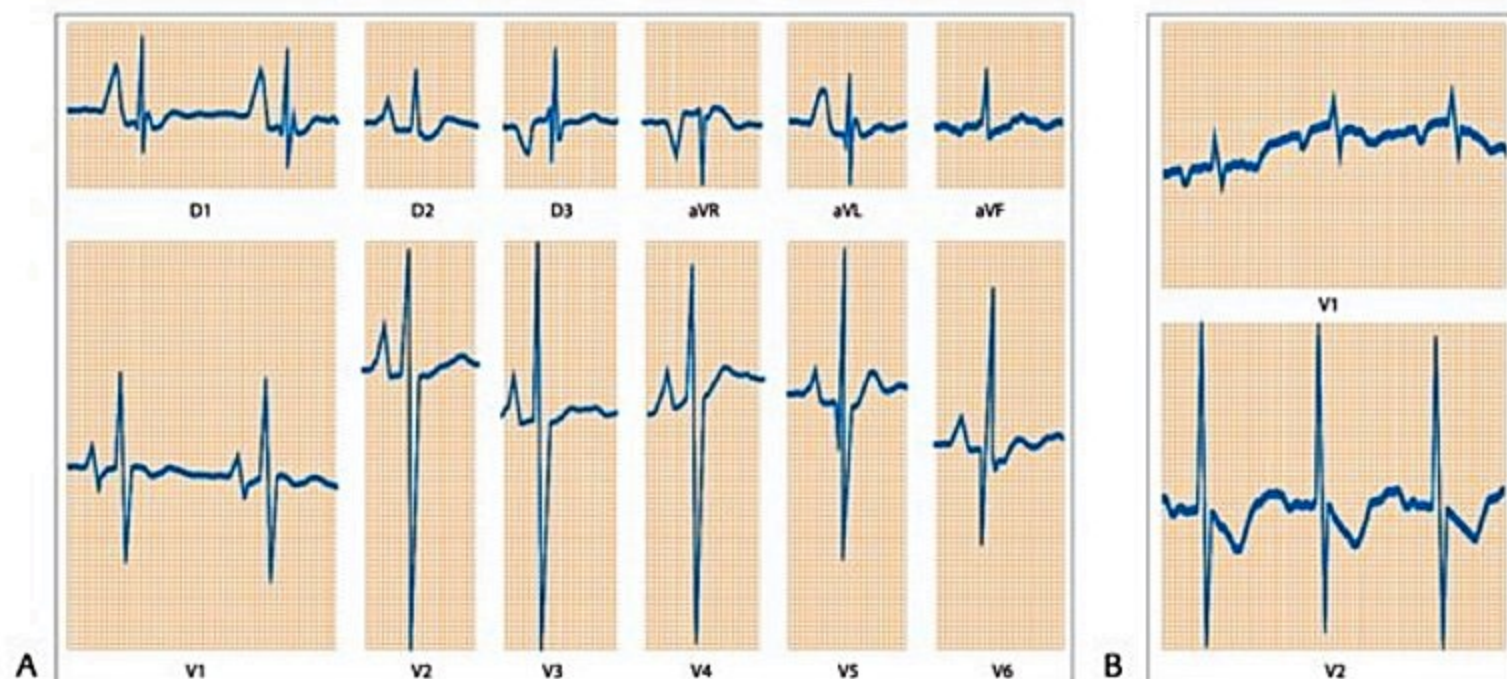
A seguir, serão apresentados os aspectos eletrocardiográficos mais significativos encontrados em patologias e alterações clínicas mais comuns na cardiologia.

Figura 16. Ondas e intervalos analisados no eletrocardiograma.

O eletrocardiograma nas sobrecargas de câmaras

O aumento das câmaras cardíacas produz alterações características ao eletrocardiograma em relação à duração e amplitude das ondas. Prefere-se utilizar o termo sobrecarga, mais adequado à eletrocardiografia, ao invés de hipertrofia, que se aplica mais adequadamente a um método de investigação por imagem, como a ecocardiografia.

- Sobrecarga atrial direita (SAD): encontrada em anomalias congênitas como Ebstein, atresia tricúspide, estenose pulmonar e causas adquiridas como os acometimentos da valva tricúspide, DPOC, cor pulmonale, hipertensão pulmonar e insuficiência cardíaca. A SAD isolada é rara, comumente encontrada associada a situações de sobrecarga do ventrículo direito (SVD). São características ao ECG (Figura 18) a presença de onda P com amplitude > 2,5 mm em DII, DIII, aVF, com duração normal (< 0,11s, onda P pulmonale), aumento da deflexão positiva inicial da onda P em V1, V2 e V4r. Constituem sinais indiretos de SAD: complexo qR em V1 (sinal de Sodi), pequena amplitude do complexo QRS em V1 com súbito aumento em V2 (sinal de Peñaloza-Tranchesi).
- Sobrecarga atrial esquerda (SAE): encontrada nas valvopatias mitrais, cardiomiopatias, disfunção do ventrículo esquerdo, hipertensão arterial, coarctação de aorta, estenose mitral congênita e cardiopatias congênitas com hiperfluxo pulmonar. É achado de SAE no ECG (Fi-

Figura 17. Eletrocardiograma de indivíduo masculino, 25 anos, dentro dos padrões da normalidade.

■ **Figura 18.** No painel A, exemplo de SAD com aumento da amplitude da onda P nas derivações do plano frontal e do primeiro componente da onda P em V1. No painel B, ocorrência do sinal de Peñaloza-Tranchesi: aumento da amplitude do QRS de V1 para V2 (o átrio direito aumentado interpõem-se entre o eletrodo explorador em V1 e os ventrículos, atenuando o sinal do QRS).

■ **Figura 19.** Aspectos da sobrecarga atrial esquerda em DII (aumento da duração da onda P) e V1 (presença do índice de Morris).

gura 19) o encontro de onda P com duração aumentada (> 0,11s), entalhada e bífida nas derivações frontais, com distância de 40 ms entre as duas componentes (AD e AE). Componente final negativo da onda P em V1 aumentado, com duração > 0,04 s e amplitude > 1 mm (índice de Morris).

■ Sobrecarga biatrial (SBiA): combinação dos achados de SAD e SAE, gerando ondas P de grande amplitude (> 2,5 mm) e com aumento da duração (> 0,12 s), encontrada em situações de comprometimento dos dois átrios, como a comunicação interatrial.

■ Sobrecarga ventricular direita (SVD): entre as causas possíveis, destacam-se as cardiopatias congênitas (estenose pulmonar, tetralogia de Fallot, CIA etc.) e causas adquiridas, como estenose mitral, insuficiência tricúspide, DPOC, embolia pulmonar e hipertensão pulmonar secundária que cursam com repercussão e acometimento do VD. O ECG se caracteriza principalmente por desvio do SÂQRS no plano frontal para a direita (> + 90° em adultos, +110° em crianças), aumento da voltagem do complexo QRS (RV1 > 7 mm com SV1 < 2 mm) e achados como padrão rsr' em V1 > 10 mm, onda R V1 + onda S V5 ou V6 >10 mm, R em aVR > 5 mm e onda R em V5 ou V6 < 5 mm. Em condições de sobrecarga significativa do VD, nota-se ainda padrão de repolarização tipo "*strain*" em precordiais direitas (infradesnível do segmento ST e inversão de onda T) (Figura 20).

■ Sobrecarga ventricular esquerda (SVE): destacam-se como causas as lesões aórticas (estenose, insuficência), insuficência mitral, a hipertensão arterial sistêmica, cardiomiopatias etc. Diversos trabalhos e índices na literatura relacionam voltagem com SVE, entre eles: Sokolow-Lyon (SV1+ RV5 > 35 mm), Gubner (RDI + SD3 > 25 mm) Cornell (RaVL + SV3 ≥ 28 mm nos homens ≥ 25 mm nas mulheres, com maior sensibilidade). Na atualidade utilizamos os critérios propostos por Romhilt-Estes (sistema de pontuação dos achados eletrocardiográficos [Tabela 1]), com maior especificidade para o diagnóstico de SVE.

Quando o somatório de pontos for 4, a presença de SVE é sugestiva. Quando for igual a 5, a presença de SVE é definida (Figura 21).

■ Sobrecarga biventricular (SBiV): diagnóstico eletrocardiográfico mais difícil pelo equilíbrio de forças à direita e esquerda. Comum em cardiopatias congênitas como comunicação intraventricular, ICC e cardiomiopatias. Presença de complexos QRS de alta voltagem em derivações precordiais intermediárias, associadas à onda R ampla em precordiais esquerdas (sinal de Katz-Watchel).

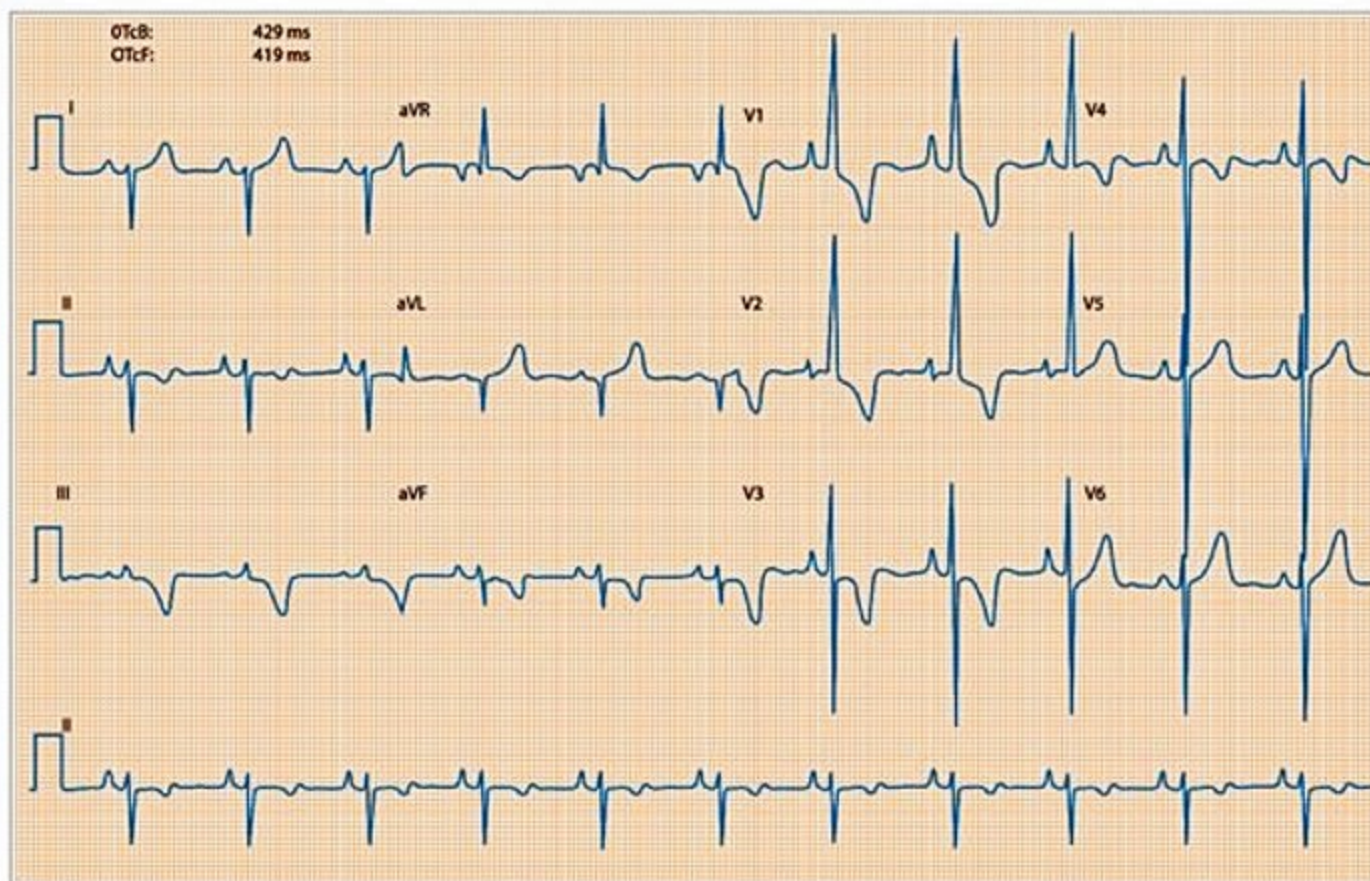



Figura 20. Eletrocardiograma que evidencia ondas P com grande amplitude no plano frontal e V1, associado a desvio do eixo do QRS para a direita e para cima, com R amplo em V1 e V2, S proeminente nas precodiais esquerdas e alterações da repolarização ventricular compatíveis com padrão *strain* do VD, sendo um padrão de sobrecarga das câmaras direitas.

Tabela 1. Critérios de Romhilt-Estes para sobrecarga ventricular esquerda

1. Aumento de voltagem do QRS – 3 pontos se: ▪ Onda R ou S em derivações do plano frontal ≥ 20 mm, ou ▪ Onda S V1 ou V2 ≥ 30 mm, ou ▪ Onda R V5 ou V6 ≥ 30 mm
2. Alterações do segmento ST e onda T (padrão "**ST**rain"): infradesnivelamento do segmento ST e inversão de onda T em V5 e V6. ▪ Sem uso de digital: 3 pontos ▪ Em uso de digital: 1 ponto
3. Sobrecarga atrial esquerda (Morris): 3 pontos
4. Desvio do eixo do QRS para a esquerda (além - 30°): 2 pontos
5. Aumento da duração do complexo QRS (≥ 90 ms): 1 ponto
6. Aumento do tempo de ativação ventricular (> 50 ms em V5 e V6): 1 ponto

O eletrocardiograma nas alterações da condução ventricular

O termo atraso de condução é usado para definir qualquer situação em que o estímulo elétrico sofre retardo na condução pelo miocárdio ventricular. Apesar de consagrado pelo uso, o termo bloqueio é incorreto por expressar a ideia de interrupção da progressão do estímulo, o que não é verdadeiro. Constitui achado em amplo aspecto clínico: de variação normal a marcadores de pior prognóstico clínico, como no caso do bloqueio de ramo esquerdo.

- Atraso final da condução (AFC): o termo AFC refere-se aos casos de condução pelo ramo direito com grau de atraso considerado leve, em que não há desvio do eixo do QRS, bem como aumento patológico (≥ 120 ms) de sua duração, alterações da repolarização e presença de padrão rSr' em V1 e V2, com ondas S terminais em precordiais esquerdas; sendo variante da normalidade.
- Distúrbio da condução intraventricular (DCIV): nomeado ainda por atraso final de condução pelo ramo esquerdo ou bloqueio de ramo esquerdo leve a moderado, caracteriza-se por complexos QRS com duração de 0,10 a 0,12 s, com aumento do tempo de ativação ventricular e morfologia de R pura nas precordiais esquerdas, com ausência de onda q inicial. Na Figura 21, os complexos QRS são exemplares desta condição.

Bloqueio de ramo direito (BRD)

Ocorre em corações normais, cardiopatias congênitas (anomalia de Ebstein, tetralogia de Fallot, CIA, estenose pulmonar etc.), cardiopatia chagásica, estenose mitral. Como complicação no infarto agudo do miocárdico, confere risco para evolução como bloqueio atrioventricular total. São achados eletrocardiográficos: QRS de duração ≥ 0,12 s, nas precordiais direitas R' alargada e entalhada, maior que a onda r inicial (rSR'ou rsR', com morfologia estilizada como "M"), onda S alargada e espessada nas derivações DI, V5 e V6, onda T com orientação oposta à deflexão terminal do complexo QRS (Figura 22).

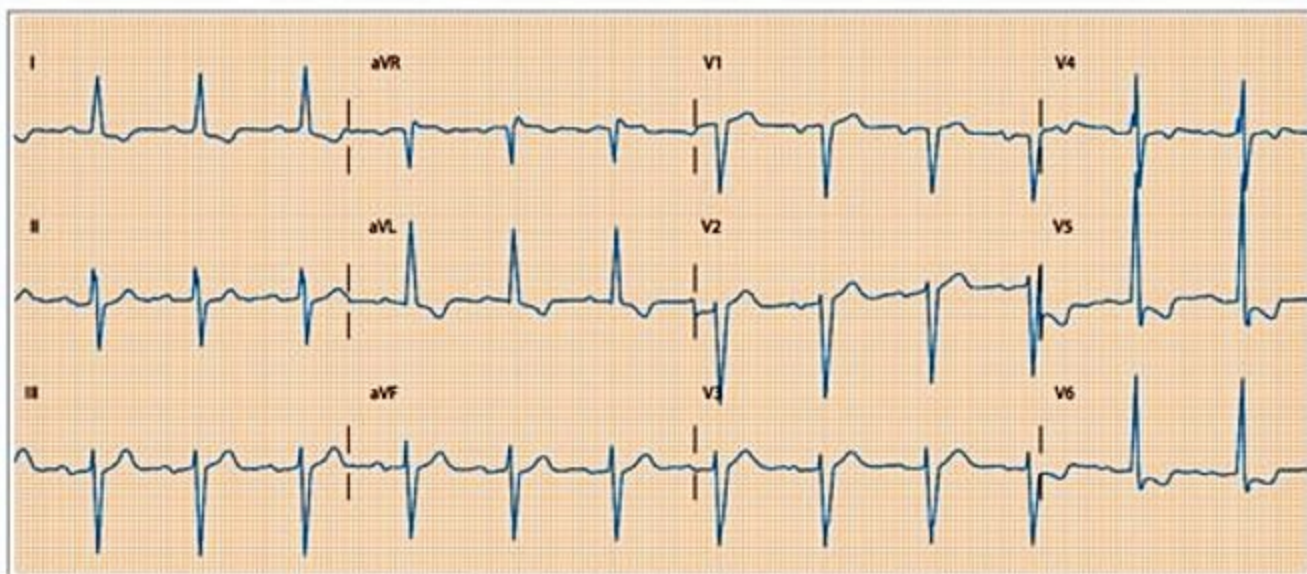



Figura 21. Eletrocardiograma que evidencia sinais de SAE, com aumento da duração da onda P no PF, e índice de Morris (negatividade de P superior em área a 1 mm^2) em V1 e alterações sugestivas de SVE (voltagem, alteração de repolarização tipo *strain*, desvio do eixo elétrico, aumento da duração do complexo QRS), configurando assim sobrecarga das câmaras esquerdas.

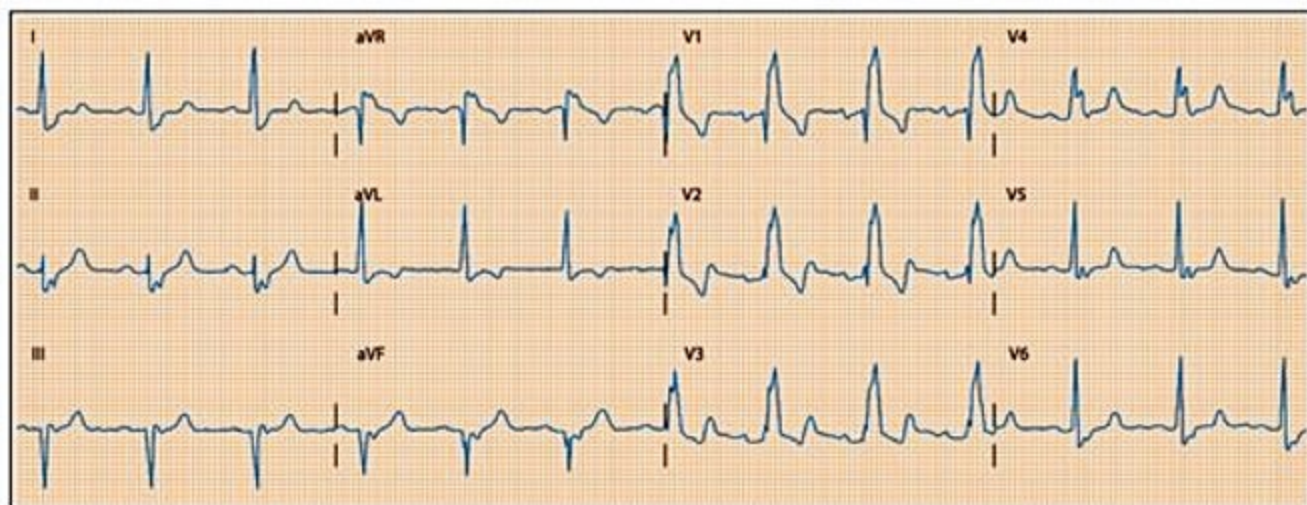



Figura 22. Achados eletrocardiográficos do bloqueio de ramo direito – duração do QRS > 120 ms, padrão rSr' em V1 e V2, ondas S demoradas e empastadas nas precordiais esquerdas, DI e aVL.

- Bloqueios divisionais do ramo direito: o ramo direito apresenta três divisões ou fascículos, mas do ponto de vista eletrofisiológico comporta-se como se fossem apenas duas: divisão superior e divisão inferior do ramo direito. Comumente classificadas como atraso final de condução. O bloqueio da divisão superior do ramo direito (BDSRD) apresenta-se como complexos QRS de duração normal, onda S evidente em II, III e aVF, terminal em I e V6 com SII > SIII e R terminal em aVR. Já o bloqueio da divisão inferior do ramo direito (BDIRD) apresenta complexos QRS de duração normal, complexos com onda r de baixa amplitude (< 10 mm) em II, III e aVF, com RII > R II, além de onda R terminal em aVR e onda S final em I e V6.

Bloqueio de ramo esquerdo (BRE)

O BRE comumente é encontrado em situações de HAS, insuficiência coronariana, insuficiência cardíaca, cardiomiopatias, valvopatias aórtica e mitral, doença de Lev-Lenègre, cardiopatias congênitas, entre outras. São características do ECG: complexo QRS ≥ 120 ms, ondas R alargadas e monofásicas, geralmente apresentando entalhes e empastamentos em DI, V5 e V6 (clássico aspecto de "torre"), onda r com crescimento lento em V1 e V2, ou morfologia QS em V1 a V3, com onda S alargada, com espessamentos ou entalhes em V1 e V2, além de deslocamento do segmento ST e onda T em oposição à maior deflexão do QRS (Figura 23).

Bloqueios divisionais do ramo esquerdo

O ramo esquerdo do feixe de His apresenta três divisões ou fascículos (anterossuperior, anteromedial e posteroinferior), que podem apresentar também retardo na condução do estímulo, sendo uma característica comum aos três a mudança significativa do eixo elétrico do coração e ausência de duração do QRS superior a 120 ms.

- Bloqueio da divisão anterossuperior do ramo esquerdo (BDASE): bloqueio divisional de ocorrência mais comum. Relaciona-se à presença de cardiopatias congênitas, insuficiência coronariana, HAS, cardiomiopatias

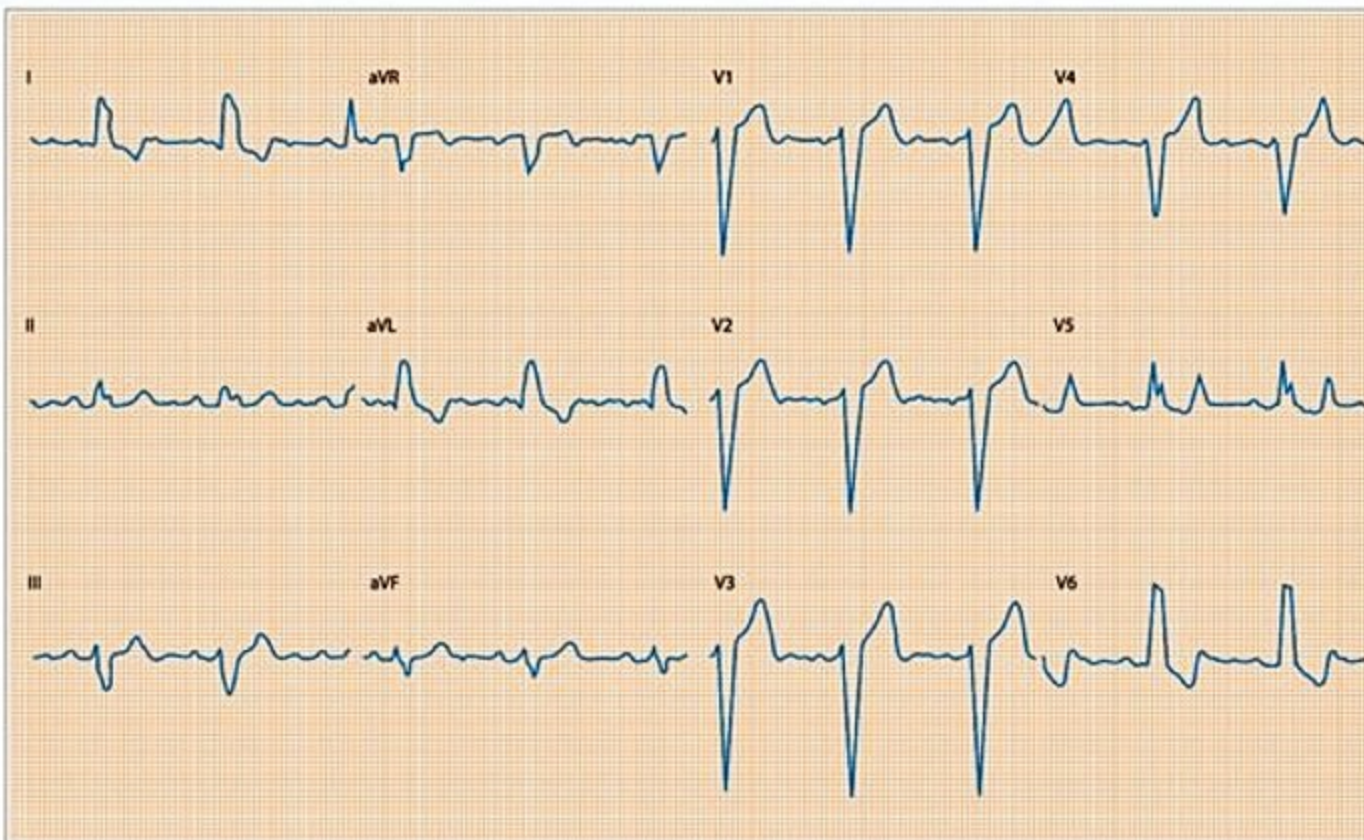



Figura 23. Achados do bloqueio de ramo esquerdo. Duração do QRS > 120 ms, complexos QS ou rS em precordiais direitas, morfologia de R pura ("torre") em precordiais esquerdas, DI e aVL.

(Chagas), valvopatia aórtica, miocardites, doença de Lev--Lenègre. Ao ECG, o BDASE se caracteriza pela presença de complexos QRS com duração normal e SÂQRS no plano frontal desviado para a esquerda e para cima além de -30 graus; presença de complexos rS em DII, DIII, aVF, com relação $SD_{III} > SD_{II}$; onda S em DIII com amplitude ≥ 15 mm, complexos qR em DI e aVL, qR em aVR com R empastado, diminuição de R de V1 a V3 e presença de S de V4 a V6 (Figura 24).

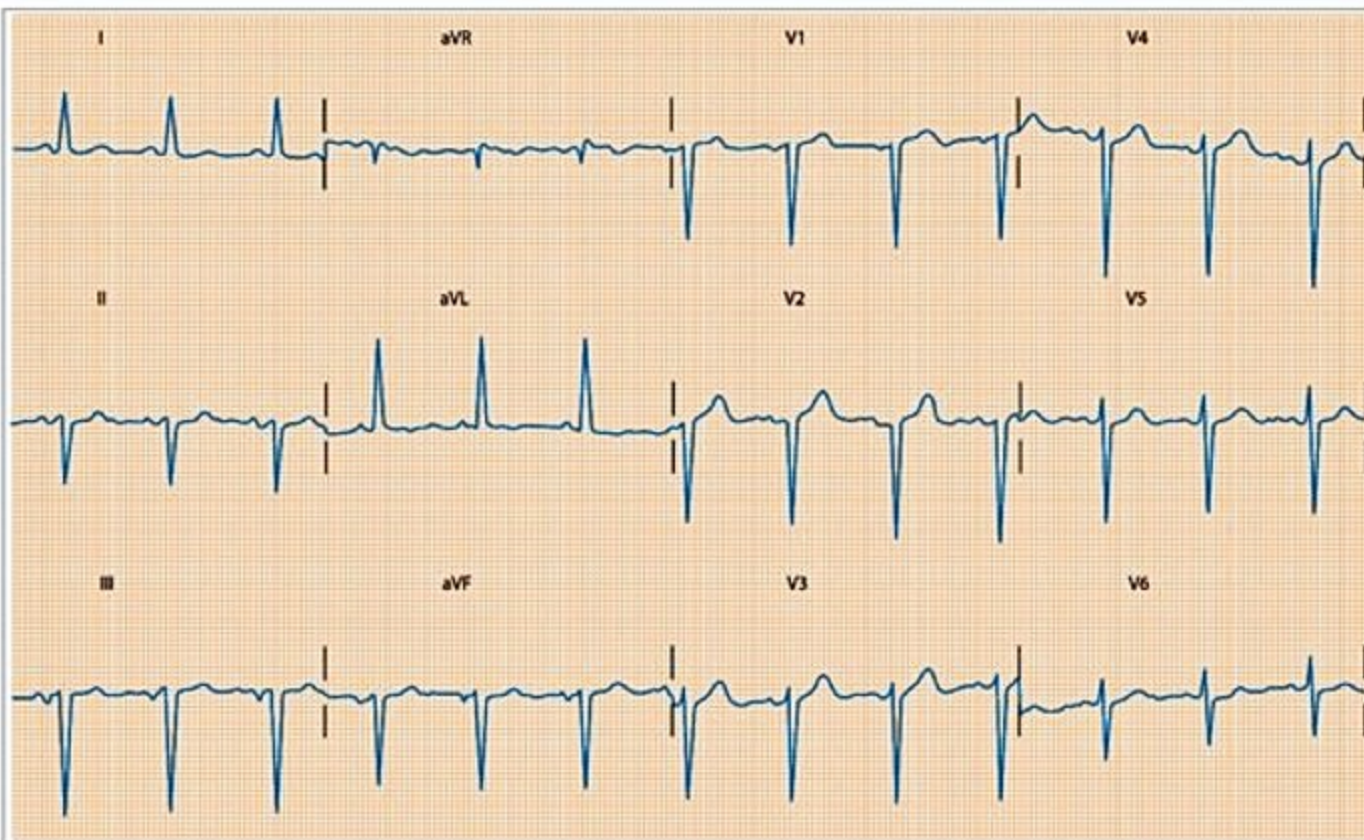



Figura 24. Achados do bloqueio divisional anterossuperior esquerdo. Desvio do eixo elétrico para cima e para a esquerda, além de -30 graus, complexos rS em II, III e aVF, com onda S DIII > S DII.

- Bloqueio da divisão posteroinferior do ramo esquerdo (BDPIE): ocorrência rara e incomum, relacionada à cardiopatia chagásica, insuficiência coronariana e doença de Lev-Lenègre. São achados: QRS com duração normal e SÂQRS no plano frontal desviado para a direita a partir de +90º; presença de complexos qR em DII, DIII, aVF, com relação $RD_{III} > RD_{II}$; onda R em DIII com amplitude ≥ 15 mm, complexos rS em DI, diminuição de R de V1 a V3 e presença de S de V4 a V6 (Figura 25).
- Bloqueio da divisão anteromedial do ramo esquerdo (BDAME): entidade muito rara, associada à cardiopatia chagásica e insuficiência coronariana grave. O diagnóstico do BDAM é de exclusão. Características: complexo QRS de duração normal, com SÂQRS no plano frontal normal e anteriorizado no plano horizontal; complexos qR em V2-V3, crescendo para as precordiais intermediárias e diminuindo para V5 e V6, com relação $RV_2 > RV_3$; onda R em V2 com amplitude ≥ 15 mm (Figuras 26 e 27).
- Associações de bloqueios: o eletrocardiograma nessas condições reproduz as características de um dos bloqueios tronculares com os divisionais. Por exemplo, BRD e BDASE, BRD e BDPIE (Figura 25), BRE e BDASE, BRD + BDASE + BDAM etc.

O eletrocardiograma nas alterações da doença isquêmica do miocárdio

De fundamental papel nas síndromes coronarianas agudas (SCA), o ECG permite a caracterização e classificação dos pacientes (síndromes coronarianas de alto, médio e baixo risco), classificação diagnóstica (p. ex., IAM com supradesnível do segmento ST, IAM sem supradsnível do segmento ST), apoio à decisão terapêutica, correlação com dados da cineangiocoronariografia, agregando valor prognóstico e participando nos diagnósticos evolutivo, de complicações e diferenciais das SCA.

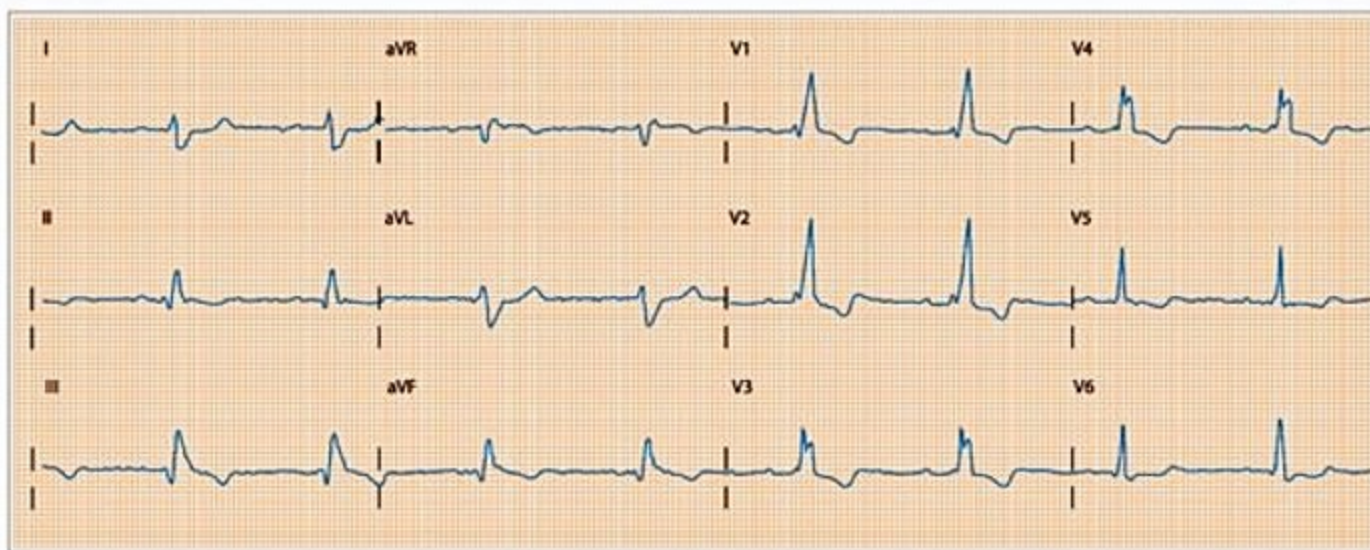



Figura 25. Achados do bloqueio divisional posteroinferior esquerdo, em associação com BRD nesse exemplo. Desvio do eixo elétrico para a direita, complexos qR em II, III e aVF, com onda R III > R II.

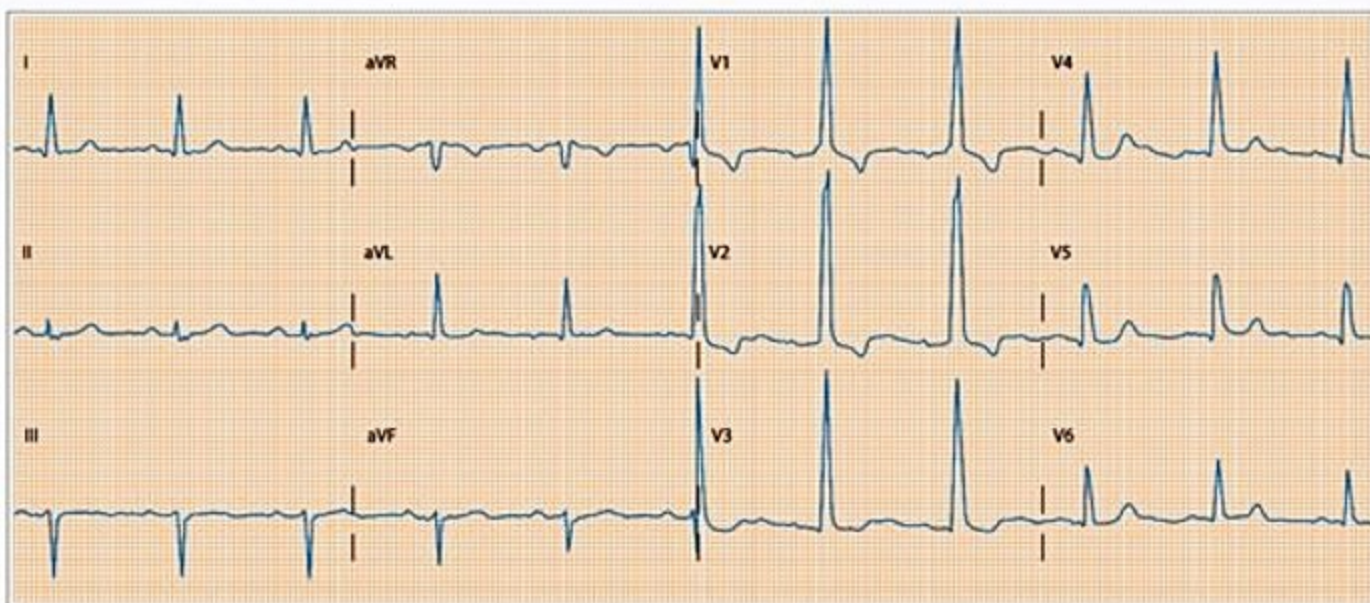



Figura 26. Aspectos do bloqueio divisional anteromedial esquerdo: eixo anteriorizado no plano horizontal, com complexos qR em V2 e V3, sendo onda R V2 > R V3.

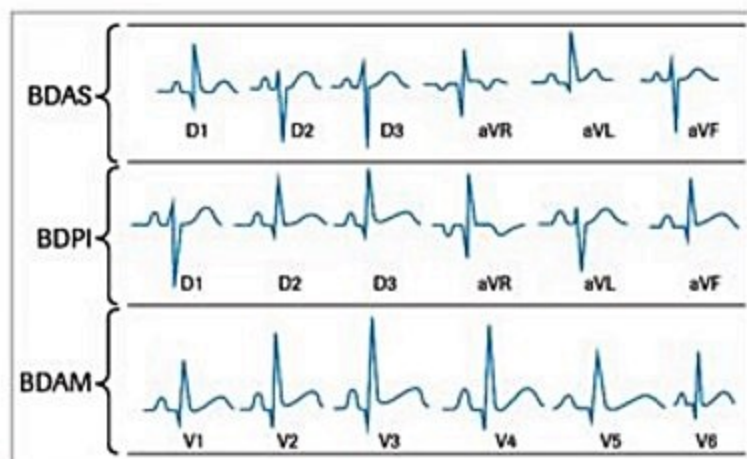



Figura 27. Aspectos comparativos do ECG entre os três bloqueios divisionais do ramo esquerdo. Enquanto o BDAS e o BDPI se expressam no plano frontal, o BDAM manifesta-se no plano horizontal. Isoladamente, nenhum bloqueio divisional aumenta a duração do QRS além de 120 ms. Eixos desviados para cima além de -30°, morfologia rS nas derivações inferiores, com SIII > SII, com amplitude de 15 mm caracterizam o BDASE. Já o BDPI é diagnosticado quando há eixo desviado para a direita além de +90°, morfologia qR nas derivações inferiores, com R III > RII. Já o BDAM apresenta anteriorização do fenômeno elétrico no plano horizontal, com morfologia qR nas derivações precordiais, com R amplos (> 15 mm) e RV2 > RV3.

Figura 28. No painel, vê-se acima padrão de isquemia subendocárdica em parede anterior (isquemia subendocárdica anterior (onda T positiva, de grande amplitude e simétrica) e, embaixo, padrão de isquemia subepicárdica em parede anterior (onda T negativa, de grande amplitude e simétrica).

Porém, séries da literatura demonstraram que o ECG inicial do atendimento de pacientes com síndrome coronariana isquêmica pode ser normal ou evidenciar alterações discretas e inespecíficas, o que não exclui o diagnóstico de SCA nessas condições (por exemplo, angina instável, IAM sem supradesnível do segmento ST).

A oclusão coronariana por aterotrombose provoca alterações anatomopatológicas que apresentam correlação com mudanças eletrocardiográficas, inclusive do ponto de vista evolutivo. Tais mudanças surgem em três estágios de comprometimento, nomeados como isquemia, lesão e necrose.

- Isquemia miocárdica: modificação mais precoce das SCA no ECG, envolvendo alterações da onda T quanto à forma (tornando-se simétrica, base estreita e pico pontiagudo), amplitude (aumento) e a direção da onda T. Sua gênese elétrica parece envolver modificação do processo ordenado de repolarização, causado pela isquemia nos primeiros minutos da obstrução coronariana. Classificada conforme sua localização em isquemia subendocárdica (Figura 28), que se caracteriza por onda T positiva, simétrica e pontiaguda (apiculada), também chamada de onda T hiperaguda (diferenciar das alterações decorrentes da hipercalemia, que têm aspecto difuso ao ECG) e isquemia subepicárdica (Figura 28), com onda T negativa, simétrica e pontiaguda, conforme a parede envolvida (diferenciar das alterações secundárias da repolarização, que são decorrentes da SVE, bloqueios de ramo, onda T cerebral etc.).
- Corrente de lesão (injúria): a lesão representa a progressão do comprometimento isquêmico do miocárdio, com agravamento da insuficiência coronariana, criando-se um gradiente de voltagem entre áreas normais e isquêmicas, que ao surgimento do desnível e modificação do segmento ST. Conforme sua localização, pode ser classificada em corrente de lesão subendocárdica (Figura 29A), que se expressa pelo infradesnível do ponto J e do segmento ST, além de 0,5 mm e em pelo menos duas derivações contíguas (correspondendo à manifestação de síndromes coronarianas sem supradesnível do segmento ST) e corrente de lesão subepicárdica (Figura 29B), expressa pelo supradesnível do ponto J e do segmento ST, em pelo menos duas derivações contíguas, manifestação dos infartos com supradesnível do segmento ST. A persistência crônica do supradesnível após evento coronariano é indicativo do surgimento de área discinética e/ou disfunção segmentar da área infartada (aneurisma ventricular). Excetuando-se as derivações precordiais direitas, consideram-se patológicas as elevações do segmento ST acima de 1 mm. Para diferencial dos quadros de repolarização precoce, recomenda-se que para as derivações V1 a V3 em mulheres a elevação do segmento ST deva ser de 1,5 mm, em homens com idade abaixo de 40 anos 2,5 mm e acima dessa idade, 2,0 mm de supradesnível (Figura 30).
- Necrose: ocorre a morte de miócitos que não mais se ativam, gerando ao ECG ondas Q patológicas (presença de entalhes, duração ≥ 40 ms e amplitude superior a 25-30% da onda R do respectivo complexo) ou diminuição das deflexões positivas normais (Figura 31). Pode se manifestar pelos achados ao ECG de complexos do tipo QS (se acompanhados de alterações do segmento ST onda T, constituem o achado mais fidedigno de necrose miocárdica), QR ou Qr; perda da deflexão positiva nas derivações que habitualmente se iniciam pela onda R; ondas R amplas nas precordiais direitas (como na necrose da

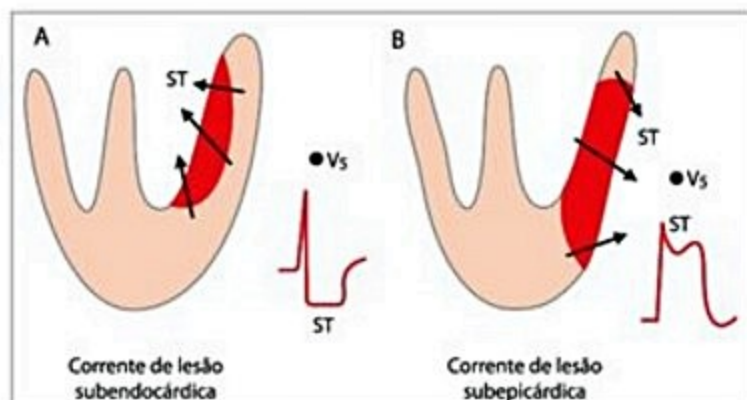



Figura 29. Em A, corrente de lesão subendocárdica que se expressa pelo infradesnível do segmento ST. Em B, registro de corrente de lesão subepicárdica, expressa ao ECG pelo supradesnível do segmento ST.

parede lateral); diminuição da amplitude habitual da onda R em determinada parede.

Diagnóstico topográfico do infarto do miocárdio: refere-se à localização anatômica da artéria culpada diante das alterações vistas ao ECG. Atualmente, os termos dorsal (posterior) e lateral alto são considerados inapropriados e devemos usar os termos lateral e anterolateral, respectivamente, baseando-se na segmentação miocárdica adotada atualmente nos exames de imagem, dividindo o coração em zonas anterosseptal e inferolateral:

- Zona anterosseptal
  - Septal: V1, V2 (ramo septal da artéria descendente anterior, ADA).
  - Anterior-apical: V5 e V6, com ou sem DI e aVL (ADA, distal).
  - Anterior médio: DI e/ou avL. Ocasionalmente V2 e V3 (diagonal).

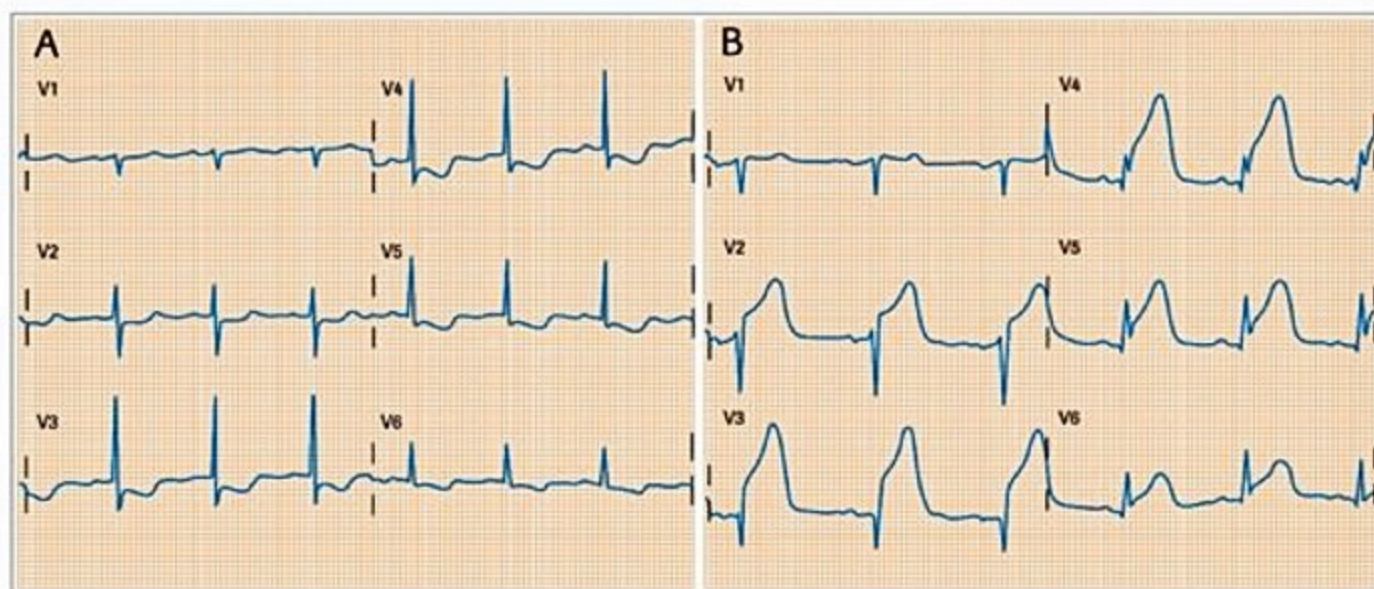



Figura 30. Painel comparativo entre correntes de lesão registradas no plano horizontal. Em A, infradesnível do segmento ST de V2 a V6, representando corrente de lesão subendocárdica anterior extensa, compatível com síndrome coronariana sem supradesnível ST. Em B, supradesnível do segmento ST de V2 a V6, compatível com corrente de lesão subepicárdica ou infarto com supradesnível do segmento ST de parede anterior extensa.

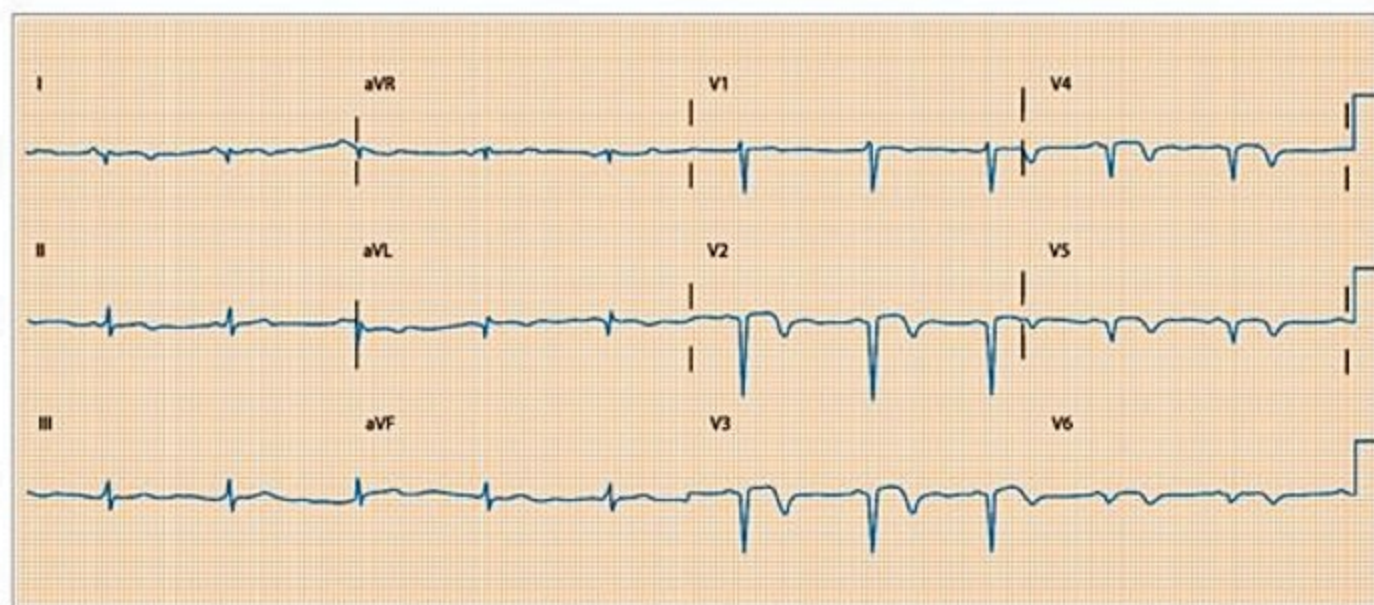



Figura 31. Eletrocardiograma evidenciando área inativa (necrose) anterior extensa, com complexos QS de V1 a V6 e Qr em I e aVL.

– Anterior extenso: V1 a V6 (ADA proximal).

- Zona inferolateral

– Inferior propriamente dito: DII, DIII, aVF (artéria circunflexa, ACX distal ou artéria coronária direita, ACD).

– Inferolateral (Figura 32): DII, DII, aVF, V5 e V6 ou DI, DII, DIII, aVL, aVF, V5, V6, V7 e V8 ou efeito recíproco (imagem em espelho) em V1 e V2 (ACD ou ACX dominante).

– Lateral: V5 e V6 com ou sem DI e aVL ou efeito recíproco V1 e V2 (marginal esquerda).

– Ventrículo direito: V3R e V4R.

O eletrocardiograma em outras entidades cardiológicas, clínicas e fenômenos associados

O eletrocardiograma pode apresentar-se ainda com padrões característicos cujo reconhecimento tem aplicabilidade no diagnóstico de diversas condições clínicas, condições fisiológicas ou uso de medicamentos, como nas citadas a seguir:

- Ação (impregnação) digitálica: o uso crônico da digoxina promove alterações características ao ECG, que são o infradesnível do segmento ST, inversão de onda T (onda T com o aspecto em "colher de pedreiro") e diminuição do QTc.
- Cardiomiopatia hipertrófica: são aspectos de CH ao ECG a presença de ondas Q rápidas e profundas nas derivações inferiores e/ou precordiais, SVE, alterações difusas da repolarização ventricular (segmento ST e onda T em "dedo de luva").
- Comunicação interatrial (CIA): encontro, sobretudo em crianças, de atraso final de condução pelo ramo direito (rsR'), possível associação com SVD. Na CIA ostium primum, presença de BDAS associado.
- Dextrocardia (*situs inversus*): presença de onda P negativa em DI e V6, positiva em aVR, diminuição de amplitude do QRS progressivamente de V1 a V6, padrão QRS com onda T positiva em V1 e rS e T negativo em V6.
- Distúrbios hidroeletrolíticos:

– Hipercalemia: dependente da concentração do potássio sérico e condição (aguda ou crônica), notam-se alterações progressivas da repolarização: inicialmente onda T apiculada e de base estreita, QTc diminuído, com a persistência e piora da hipercalemia surgem distúrbio da condução intraventricular (alargamento QRS), condução tipo sinoventricular, arritmias ventriculares.

– Hipocalemia: nota-se inicialmente diminuição de amplitude da onda T e com a progressão do distúrbio, aumento da onda U, depressão do segmento ST e onda T, aumento do intervalo QTU.

– Hipercalcemia: intervalo QT encurtado.

– Hipocalcemia: aumento do QT corrigido às custas da duração do segmento ST.

- Distrofias musculares: a fase de acometimento cardíaco mostra ao ECG o encontro de onda R ampla V1 e V2 e onda Q em DI e aVL.
- DPOC: desvios dos eixos de P e QRS para a direita, SAD, diminuição da amplitude do QRS, padrão rS V1 a V6, complexos QS V1 e V2, taquiarritmias supraventriculares.
- Hipotermia: dependente da temperatura, podem ser encontrados complexos QRS alargados com entalhe final (ondas "J" ou "O" de Osborn), ondas T de baixa voltagem, intervalo QT aumentado, bradicardia e bloqueios atrioventriculares.
- Hipotireoidismo: em quadros de importante acometimento, o ECG pode revelar bradicardia, baixa voltagem de P, QRS, T, distúrbio da condução intraventricular.
- Lesão aguda do SNC: quadros neurológicos agudos como hemorragias podem levar a alterações da repolarização ("ondas T cerebrais" – negativas, simétricas, > 1 mV de amplitude).
- Insuficiência renal crônica (IRC): achados de hipercalemia e hipocalcemia associados.
- Pericardite aguda: caracteristicamente a presença de supradesnível difuso do segmento ST, infradesnível do segmento PR.

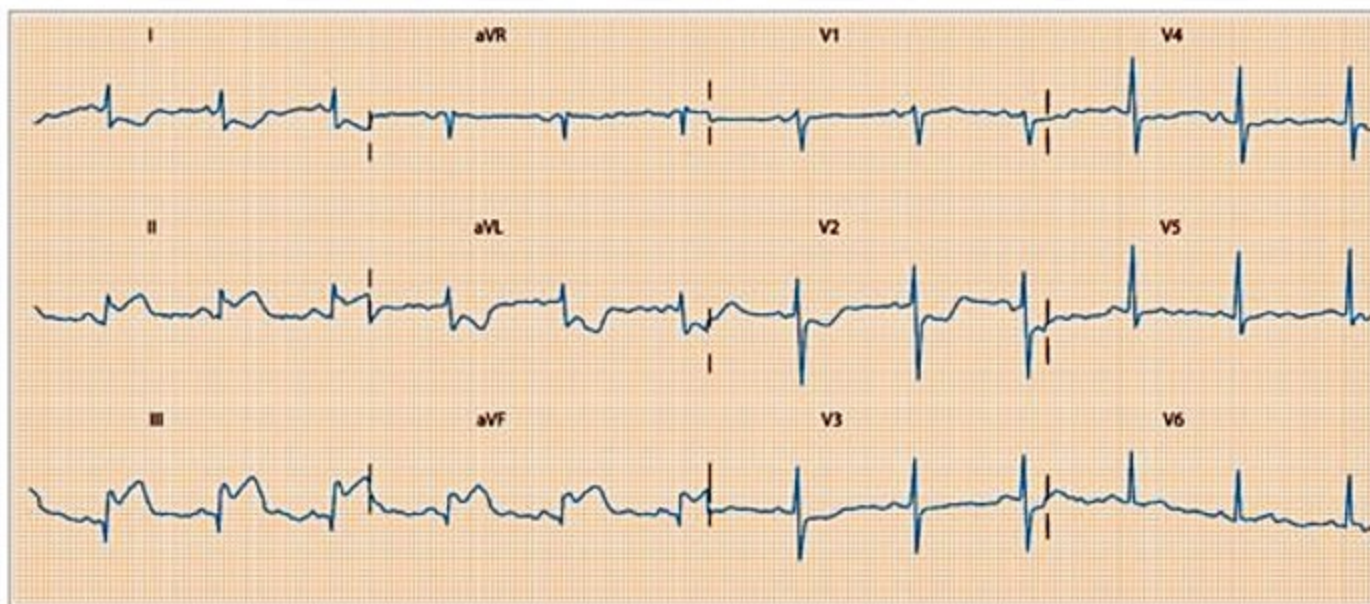



Figura 32. Exemplo de corrente de lesão subepicárdica (infarto com supradesnível) de parede inferior.

- Síndrome de Brugada: padrão de bloqueio incompleto de ramo direito, associado com supradesnível do segmento ST de V1 a V3 (tipo 1) ou em sela (tipo 2).
- Tromboembolismo pulmonar: taquicardia sinusal, alterações inespecíficas de ST-T, desvio do QRS para direita (padrão S1Q3T3), distúrbio de condução do ramo direito.

Considerações finais

O eletrocardiograma obtido a partir da vetorcardiografia constitui importante ferramenta na avaliação subsidiária inicial dos pacientes, em vista de sua simplicidade de execução, aquisição e interpretação. Nos últimos anos tem apresentado papel fundamental no diagnóstico e na avaliação de entidades relacionadas aos quadros de morte súbita, como as síndromes do QT longo, de Brugada, de pré-excitação ventricular, entre outras, nas quais o eletrocardiograma apresenta-se com aspecto característico.

Nas síndromes coronarianas, apresenta-se com papel ímpar, ao fornecer elementos que orientam o diagnóstico, a avaliação prognóstica e a terapêutica a ser instituída, bem como é fundamental para as alterações do ritmo cardíaco (estudadas em outro capítulo desta obra). Padrões eletrocardiográficos característicos para as sobrecargas de câmaras e alterações da condução intraventricular reforçam o papel do ECG na avaliação das cardiomiopatias e da insuficiência cardíaca.

Por fim, lembramos que a análise do ECG deve contemplar também as variáveis de sexo, idade, biotipo e queixas apresentadas juntamente ao traçado e que o padrão de normalidade no eletrocardiograma é amplo e suas variantes devem ser lembradas e reconhecidas.

Referências bibliográficas

1. Pastore CA, Pinho C, Geminiani H, Samesima N, Mano R, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre análise e emissão de laudos eletrocardiográficos. Arq Bras Cardiol. 2009:93(3 supl. 2):1-19.
2. Nicolau JC, Timerman A, Marin-Neto JA, Piegas LS, Barbosa CJDG, Franci A, Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST. Arq Bras Cardiol. 2014;102(3 Supl. 1):1-61.
3. Rautaharju PM. A hundred years of progress in electrocardiography. 2: The rise and decline of vectorcardiography. Can J Cardiol. 1998;4:60-71.
4. Pastore CA, Moffa PJ. Aspectos técnicos e aplicações clínicas do mapeamento eletrocardiográfico de superfície (body surface mapping). Arq Bras Cardiol. 1992;58(5):391-7.
5. Mirvis DM. Electrocardiography: a physiologic approach. St. Louis, Missouri: Mosby-Year Book, Inc.; 1993.
6. Helm RA. Theory of vectorcardiography: a review of fundamental concepts. Am Heart J. 1955;49(1):135-59.
7. Chou TC. Value and limitations of vectorcardiography in cardiac diagnosis. Cardiovasc Clin. 1975;6:163-78.
8. Chou TC. When is the vectorcardiogram superior to the scalar electrocardiogram? J Am Coll Cardiol. 1986;8:791-9.
9. Frank, E. An accurate, clinically practical system for spatial vectorcardiography. Circulation. 1956;13(5):737-49.
10. Moffa PJ, Sanches PCR. Eletrocardiograma normal e patológico, 7. ed. São Paulo, Roca; 2001.
11. Bayes de Luna A. Clinical electrocardiography, 4. ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2012.
12. Samesima N, Pastore CA, Munerato R. ABC do ECG. CBBE; 2013.
13. Bayes de Luna A. ECGS for Beginners. Oxford: Wiley Blackwell; 2014.
14. AHA/ACC Statements and guidelines on electrocardiography. Disponível em: <http://my.americanheart.org/professional/StatementsGuidelines/ByTopic/TopicsD-H/Statement-Guideline-Topics-D-H_UCM_322828_Article.jsp>.
15. Bazett HC. An analysis of the time relations of electrocardiograms. Heart. 1920;7:353.
16. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: Part V: Electrocardiogram changes associated with cardiac chamber hypertrophy – 2009. Disponível em: <http://circ.ahajournals.org/content/119/10/e251.full.pdf>.
17. Romhilt DW, Estes Jr. EH. A point-score system for the ECG diagnosis of left hypertrophy. American Heart Journal. 1968;75:752-8.
18. Surawicz B, Childers R, Deal B, et al. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: Part III: Intraventricular conduction disturbances. 2009. Disponível em: <http://circ.ahajournals.org/content/119/10/e235.full.pdf>.
19. Pastore CA, Moffa PJ, Tobias NM, de Moraes AP, Nishioka SA, Chierighini JE, et al. Segmental blocks of the right bundle-branch and electrically inactive areas. Differential electro-vectorcardiographic diagnosis. Arq Bras Cardiol. 1985;45(5):309-17.
20. Tranchesi J, Moffa PJ, Pastore CA, de Carvalho Filho ET, Tobias NM, Scalabrini Neto A, et al. Block of the antero-medial division of the left bundle branch of His in coronary diseases. Vectorcardiographic characterization. Arq Bras Cardiol. 1979;32(6):355-60.
21. Nicolau JC, Timerman A, Marin-Neto JA, Piegas LS, Barbosa CJDG, Franci A, Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST. Arq Bras Cardiol. 2014;102(3 Supl. 1):1-61.
22. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: Part VI: Acute ischemia/infarction. J Am Coll Cardiol. 2009;53:1003. Disponível em: <http://circ.ahajournals.org/content/119/10/e262.full.pdf>.
23. Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, Simoons M, et al. the Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. European Heart Journal. 2012;33:2551-67.
24. Zimetbaum PJ, Josephson ME. Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2003;348(10):933-40. Acute Myocardial Infarction. N Eng J Med. 348;10:933-40.
25. Pastore CA, Grupi CJ, Moffa PJ. Eletrocardiografia atual, 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2008.
26. Bayés de Luna A, Wagner G, Birnbaum Y, Nikus K, Fiol M, Gorgels A, et al. A new terminology for left ventricular walls and location of myocardial infarcts that present Q wave based on the standard of cardiac magnetic resonance imaging. Circulation. 2006;114:1755.
27. Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagelata A, Underwood DA, Gates KB, Topol EJ, et al. Electrocardiographic diagnosis of envolving acute myocardical infarction in the presence of left bundle branch block. GUSTO 1 Investigators. NEJM. 1996;334:481.
28. Ziad Issa, Miller JM, Zipes DP. Clinical arrhythmology and electrophysiology: a companion to Braunwald's heart disease, 1. ed. Philadelphia: Elsevier; 2010.
29. Mirvis DM, Goldberger AL. Electrocardiography. In: Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 9. ed. Philadelphia: Elsevier; 2012.
30. Rautaharju P, Surawicz B, Gettes L. AHA/ACC/HRS Recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: Part IV: The ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhytmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhytm Society. Circulation. 2009;119:e241-e250.
31. Surawicz B, Parikh SR. Prevalence of male and female patterns of early ventricular repolarization in the normal ECG of males and females from childhood to old age. J Am Coll Cardiol. 2002;40:1870.
32. Galinier M, Vialette J-C, Fourcade J, *Cabrol P, Dongay B, Massabuau P*, et al. QT interval dispersion as a predictor of arrhythmic events in congestive heart failure. Importance of aetiology. Eur Heart J. 1998;19:1054-62.
33. Malik M, Acar B, Gang Y, Yap YG, Hnatkova K, Camm AJ. QT dispersion does not represent electrocardiographic interlead heterogeneity of ventricular repolarization. J Cardiovasc Electrophysiol. 2000 Aug;11(8):835-43.
34. Grindler J, Silveira MAP, Oliveira CAR. Diagnóstico diferencial no eletrocardiograma. Barueri: Manole; 2007.
35. Bayes de Luna A, Brugada J, Baranchunk A, Borgreffe M, et al Current electrocardiografic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report. J Electrocardiol. 2012;45:433-442.

Outros Exames Subsidiários Aplicados à Cardiologia: Holter

12

Cesar José Grupi
Marco Antonio Bustamante de Lima

SUMÁRIO

Introdução

A monitorização eletrocardiográfica ambulatorial foi introduzida como método diagnóstico em 1961 pelo então físico Norman Jefferis Holter. Trata-se de um dispositivo para a observação passiva do eletrocardiograma (ECG) por um período determinado que permite a obtenção de informações úteis na estratificação de risco, avaliação terapêutica, diagnóstico e prognóstico de pacientes. Associada ao grande desenvolvimento tecnológico dos últimos anos, a invenção rapidamente diminuiu de tamanho a ponto de ser facilmente portável, implantável e, atualmente, até injetável[1], além de permitir a digitalização do sinal captado com qualidade cada vez melhor, criando-se um arquivo que pode ser armazenado em mídia sólida, com transmissão por diversos métodos disponíveis, inclusive a sua veiculação pela internet. Dessa forma, o método proposto por Norman Holter, que herdou seu nome, tornou-se popular na cardiologia e se destaca por ser isento de morbidade, ser de fácil execução e de baixo custo, além de possuir uma ampla gama de indicações.

Gravação

Transmissão

Intermitente — Com análise em tempo real

Com memória

Contínua — Com análise posterior

Com memória circular (*Looping memory system*)

HOLTER

LOOPER

Figura 1. Classificação dos dispositivos para a monitorização eletrocardiográfica ambulatorial.

Equipamentos e especificações

Os dispositivos disponíveis para a monitorização eletrocardiográfica ambulatorial são classificados conforme a Figura 1.

O equipamento básico de Holter é composto por elementos do dispositivo móvel (gravador, cabos e eletrodos) e por um sistema de análise que é instalado em um computador pessoal comum. Os gravadores atuais possuem dimensões e pesos cada vez mais reduzidos (alguns com no máximo 28 g) e com baixo consumo de energia – o que contribuiu para a boa aceitação pelo paciente e para permitir gravações mais prolongadas, por até 7 dias consecutivos. A transferência de dados entre as mídias de armazenamento e o tratamento do sinal são feitos no computador pessoal, por meio de um software específico, desenvolvido pelo fabricante.

Para a captação do registro eletrocardiográfico, são utilizadas mais comumente três derivações bipolares precordiais obtidas por meio de quatro a sete eletrodos dispostos em pontos específicos do tórax. Outras opções de registro incluem a reconstituição das 12 derivações do ECG a partir de cinco, sete ou dez eletrodos.

Os sistemas de análise permitem a reprodução completa do registro eletrocardiográfico e fornecem importantes ferramentas para tratamento dos dados pré-analisados. Diversos algoritmos foram criados para o reconhecimento prévio de arritmias, análise da variabilidade de frequência cardíaca e de segmento ST, medida dos intervalos QT e QTc e avaliação de microalternância de onda T, entre outros. Além disso, há uma interação muito grande com o

2 Canais	
Canal 1	V5
Canal 2	V1

3 Canais	
Canal 1	V1
Canal 2	V3
Canal 3	V5

3 Canais	
Canal 1	V5
Canal 2	V1
Canal 3	V3

Figura 2. Posicionamento de eletrodos para registro eletrocardiográfico.

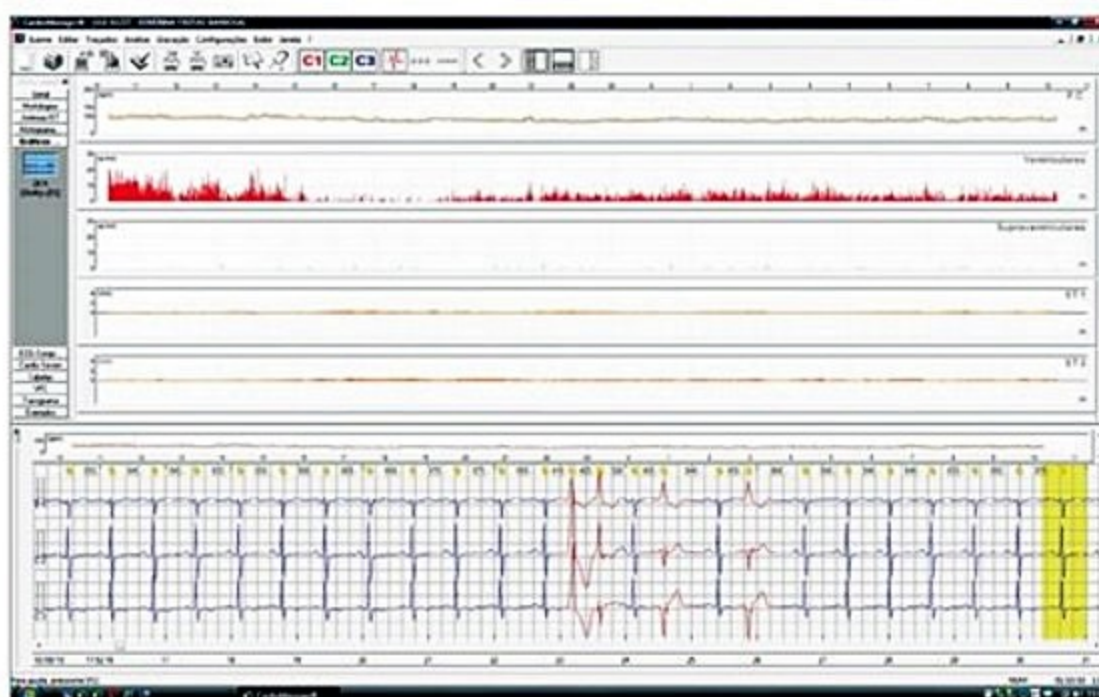



Figura 3. Sistema de análise com a visualização da variação de FC, ocorrência de ectopias e alterações de segmento ST ao longo do período registrado.

analista que facilmente é capaz de quantificar e qualificar as ondas eletrocardiográficas – número e a característica das ectopias atriais e ventriculares, condições e a funcionalidade das conduções atrioventricular e intraventricular, variações da repolarização ventricular, ocorrência de eventos mediados por dispositivos implantáveis –, sendo possível a exibição desses dados na forma de gráficos, tabelas e relatórios, além da seleção de segmentos de traçados do exame para impressão e exibição no laudo final. No entanto, apesar de muito avançados, vale ressaltar que ainda não existe um equipamento capaz de fazer uma análise verdadeiramente automática, sendo muito importante a avaliação e revisão do analista. Para entender um pouco mais essa limitação, basta perceber que os sistemas disponíveis hoje nem sequer são capazes de reconhecer a ativação atrial (onda "p") e que a determinação de batimentos normais e ectopias é baseada na morfologia e frequência desses eventos no registro.

A duração padrão do exame é de 24 horas – melhor custo-benefício[2,3] – e deve permitir a observação do eletrocardiograma durante um ciclo circadiano completo. No entanto, em algumas situações clínicas – como na avaliação de eventos isquêmicos ou de sintomas semanais – pode ser necessária a permanência por 48 horas ou mais. Para fins de controle terapêutico de arritmias como fibrilação atrial, alguns equipamentos permitem gravações de até 14 dias consecutivos[4].

Desse modo, a análise dos dados obtidos permite contemplar um panorama completo do eletrocardiograma no período investigado, bem como a distribuição de eventos ao longo do dia, sua relação com as atividades do paciente e com a frequência cardíaca e, acima de tudo, a correlação das modificações eletrocardiográficas com os sintomas.

Quando possível, o registro do ECG de 12 derivações é útil no diagnóstico diferencial entre aberrância de con-

Quadro 1. Posicionamento de cinco eletrodos para obtenção de três canais simultâneos

Derivação	Canal	Local
CM1 (V1 ou aVF)	CH 1(–)	Na porção superior do manúbrio esternal
	CH 1(+)	Sobre a quarta articulação esternocostal direita
CM3 (V3)	CH 2(–)	Na porção superior do manúbrio esternal
	CH 2(+)	Sobre a quinta costela esquerda abaixo do mamilo (na posição de V3)
CM5 (V5)	CH 3(–)	Na porção superior do manúbrio esternal
	CH 3(+)	Sobre a quinta costela na linha axilar anterior esquerda (na posição de V5)

Obs.: CM1, CM3 e CM5 são derivações precordiais modificadas, V1, aVF, V3, DI e V5 são as derivações eletrocardiográficas. CH: canal.

dução intraventricular e ectopias, na interpretação de bloqueios de ramo transitórios, pré-excitação ventricular intermitente, estudo da isquemia miocárdica e sistemas de estimulação artificial[5].

Por que devo solicitar um Holter?

As indicações para a utilização do Holter[6] podem ser divididas em cinco grandes grupos:

1. esclarecimento de sintomas provavelmente relacionados com a presença de alterações no ritmo cardíaco;
2. diagnóstico de isquemia miocárdica;
3. avaliação do risco de eventos cardíacos futuros – arritmia cardíaca, variabilidade da frequência cardíaca, isquemia miocárdica e microalternância da onda T;
4. avaliação terapêutica: fármacos antiarrítmicos, cirurgias, ablação por cateter, marca-passos e cardioversor-desfibrilador implantável;
5. indicações especiais: fibrilação atrial, síncope e apneia do sono.

Esclarecimento de sintomas provavelmente relacionados com a presença de alterações do ritmo cardíaco

Considerada uma das indicações mais frequentes para gravação do Holter, é possível por meio do registro de suas atividades diárias, associadas com a presença ou não de sintomas. Dessa forma, pode-se correlacionar esses dados com os achados do eletrocardiograma para a determinação de provável causa e efeito.

Os sintomas ligados a arritmias podem ser classificados em dois grupos:

a) sem comprometimento hemodinâmico: palpitações, desconforto precordial, mal-estar, dor precordial de curta duração – relacionados a arritmias não sustentadas ou sustentadas;

b) com comprometimento hemodinâmico: síncope, pré-síncope, tontura, mal-estar, palidez cutânea – relacionados à queda ou aumento súbito da frequência cardíaca.

O objetivo aqui é o registro do ECG durante o evento clínico. Por meio de comparações entre os dados obtidos pelo dispositivo e as anotações do paciente, é possível confirmar se o sintoma é dependente ou não de uma arritmia. Desse modo, a ocorrência de palpitações durante o registro de uma taquicardia ventricular não sustentada confirma a correlação do sintoma com a arritmia. O relato desse sintoma durante, por exemplo, um ritmo sinusal com frequência cardíaca de 72 bpm, afasta uma arritmia como sendo sua causa.

A não ocorrência de sintomas durante o período de registro do Holter não necessariamente invalida esse método para a correlação provável com eventos arrítmicos obtidos durante a análise. Por conseguinte, se a indicação para o exame foi a ocorrência de palpitações e o paciente não as descreve durante o registro, ao mesmo tempo em que apresenta diversos episódios de taquicardias paroxísticas ou fibrilação atrial, infere-se que tais eventos podem estar sim correlacionados com o sintoma que motivou a solicitação do exame.

Tanto mais esclarecedora será a avaliação de sintomas por meio do Holter quanto mais frequentes forem os sintomas que motivaram sua solicitação. Sintomas diários são muito mais facilmente surpreendidos durante uma gravação do que aqueles que ocorrem esporadicamente.

O Quadro 2 mostra as possibilidades de correlação dos sintomas com os achados eletrocardiográficos durante gravação com Holter.

Diagnóstico de isquemia

Para entender o Holter como uma importante ferramenta diagnóstica de doença arterial coronariana (DAC), é preciso lembrar que a isquemia silenciosa é a expressão

Quadro 2 Situações que podem ser observadas durante monitoração com Holter

Paciente	Holter	Interpretação
Com sintoma	Com arritmia concomitante	Existe relação de causa e efeito entre a arritmia e os sintomas
	Sem arritmia	Os sintomas estarão provavelmente relacionados a outras causas
	Com arritmia e sem relação	Não existe correlação direta entre a arritmia e os sintomas A arritmia é irrelevante e deve-se procurar outra causa para os sintomas A arritmia é potencialmente indicativa de sintomas
Sem sintoma	Sem arritmia	Repetir a gravação, se possível, até a ocorrência de sintomas
	Com arritmia	Repetir a gravação, se possível, até a ocorrência de sintomas A arritmia é irrelevante e deve-se procurar outra causa para os sintomas A arritmia é potencialmente indicativa de sintomas

Figura 4. Tira de eletrocardiograma mostrando correlação de "palpitações" com ectopias ventriculares.

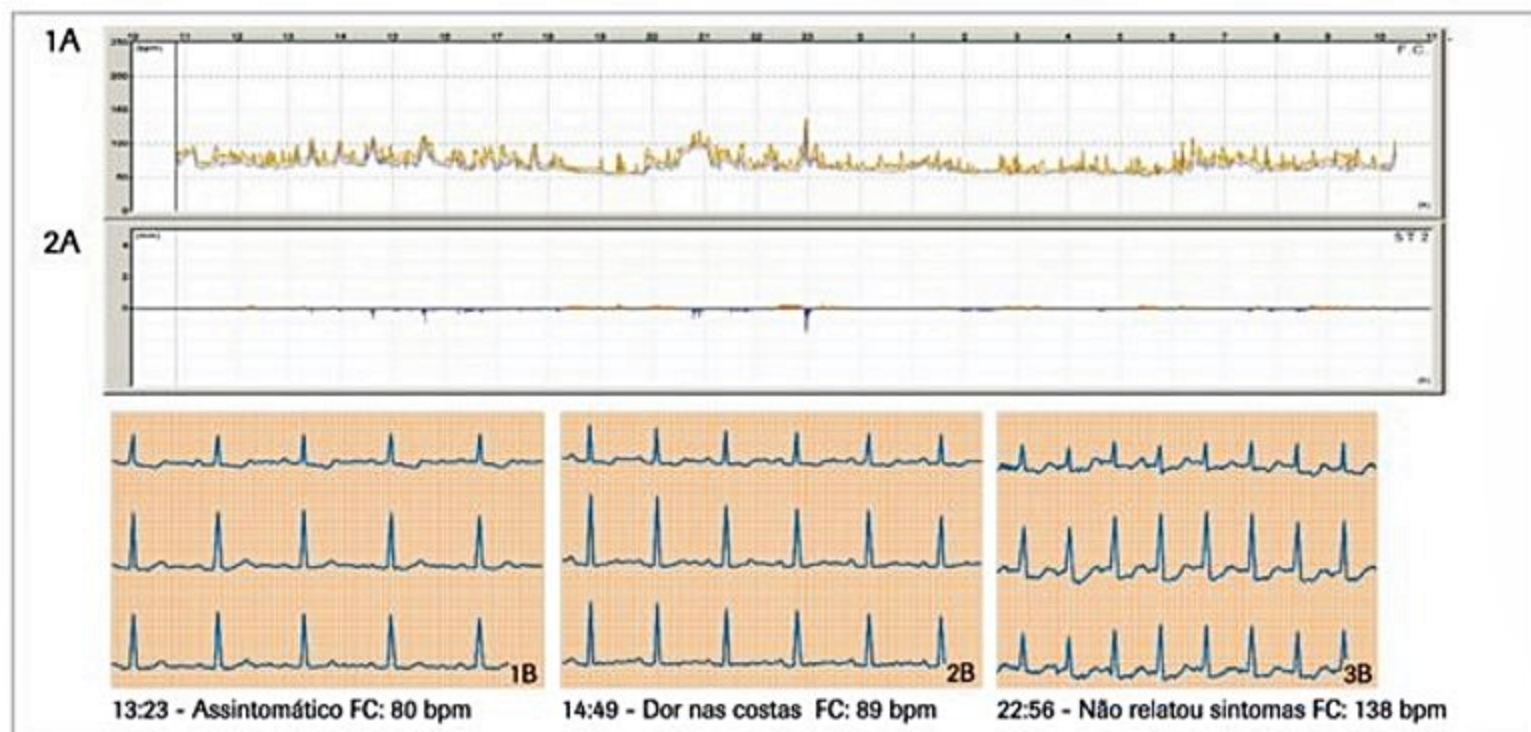



Figura 5. A: Gráficos simultâneos da FC (1A) e no nível do segmento ST (2A) nas 24 h de gravação. Notam-se ao menos quatro episódios de infradesnivelamento do segmento ST às 14h37, 15h40 e 20h49, que não atingiram o limite de 1 mm e um episódio às 22h59 que atinge 1,7mm, todos relacionados com o aumento da FC. B: Registro do ECG em três derivações bipolares precordiais em três momentos diferentes. Às 13h23 (1B), paciente em repouso e assintomático, FC = 80 bpm e sem alteração do segmento ST; às 14h49 (2B), durante caminhada leve, queixando-se de dor nas costas, com FC = 89 bpm e discretas alterações do segmento ST; e às 22h56h (3B), durante atividade não relatada, nota-se infradesnivelamento do segmento ST de 1,5 mm com segmento ST retificado.

mais comum da doença aterosclerótica, afetando cerca de 30 a 50% dos indivíduos em suas atividades diárias[7]. Para o seu diagnóstico, é necessária a manifestação eletrocardiográfica da isquemia transitória, considerada precursora do infarto agudo do miocárdio (IAM): caracteriza-se por infradesnível do segmento ST, também transitório, igual ou maior que 1 mm com morfologia horizontal ou descendente. Considera-se um episódio isquêmico quando este tem duração mínima de um minuto e está separado de outro por no mínimo um minuto. As variações da onda T não são consideradas diagnósticas (Figuras 5A e B)[8].

Nesse sentido, pode ser usado para a estratificação de risco de eventos cardiovasculares e mortalidade em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA), com ou sem infarto do miocárdio – muito embora a identificação de isquemia em paciente com angina instável pode

não ter boa correlação custo/benefício em relação a outro método diagnóstico mais específico[9].

Em casos de suspeita de isquemia vasoespástica, o Holter pode ser a única ferramenta capaz de detectar a ocorrência de isquemia transitória no traçado eletrocardiográfico, o que a torna importante indicação para gravação. O mesmo vale para pacientes portadores de doença arterial coronariana crônica em que o esclarecimento de sintomas inespecíficos não foi possível por outros métodos.

Em pacientes pós-infarto agudo do miocárdio a recorrência de isquemia identifica pacientes de maior risco e a monitorização com Holter ajuda tanto no diagnóstico como no controle terapêutico[8].

As principais limitações do Holter no registro de episódios isquêmicos são:

- Natureza técnica: preparação inadequada da pele e má fixação dos eletrodos, uso de derivações impróprias, presença de grandes variações na amplitude do complexo QRS e variações posturais.
- Natureza médica: distúrbios eletrolíticos, o uso de drogas cardioativas, especialmente os digitálicos e os antiarrítmicos, a síndrome de Wolff-Parkinson-White, os distúrbios de condução intraventriculares – particularmente o bloqueio completo do ramo esquerdo –, a hipertrofia ventricular esquerda com alterações secundárias de ST/T, o prolapso valvar mitral, os casos de infarto do miocárdio com extensa zona de necrose, as alterações autonômicas e os complexos QRS de baixa amplitude[9].

O método não deve ser usado para o diagnóstico de isquemia em grandes populações ou para avaliação geral de dor torácica.

Avaliação do risco de eventos cardíacos futuros

A capacidade desse método eletrocardiográfico não invasivo de analisar variáveis que predispõem o paciente à ocorrência de eventos cardiovasculares adversos, associada ao seu relativo baixo custo, levaram a um importante incremento em sua utilização nos últimos anos, principalmente quando associado a métodos de imagem em pacientes com alterações estruturais cardíacas[10]. A explicação para isso está no fato de o Holter permitir avaliar:

1. a atividade do sistema nervoso autônomo por meio da variabilidade da frequência cardíaca;
2. a ocorrência de isquemia miocárdica transitória;
3. os gatilhos das taquicardias (ectopias);
4. a microalternância da onda T.

Variabilidade da frequência cardíaca (VFC)

Os ciclos cardíacos em ritmo sinusal não possuem todos a mesma duração. Essas variações, mesmo em repouso, são decorrentes de desbalanços no equilíbrio autonômico, como os que ocorrem durante a respiração ou mudanças na atividade simpática. Isso ocorre porque o coração é rico em fibras do simpático e parassimpático e a estabilidade elétrica do miocárdio depende do sinergismo entre esses dois componentes. Por esse motivo, o estudo da VFC tem sido feito em uma grande quantidade de doenças cardíacas e não cardíacas tanto com o objetivo de avaliar risco[11,12] quanto de estudar o equilíbrio autonômico. Advém daí a importância da atividade vagal como protetora contra a indução de arritmias ventriculares em sobreviventes do IAM[11].

Os termos variabilidade de RR e VFC vêm sendo utilizados na literatura como sinônimos. Várias técnicas têm sido descritas para estudá-la[11,13]. As medidas da variabilidade da frequência cardíaca podem ser determinadas tanto em períodos de 5 minutos quanto em gravações de 24 horas fazendo parte dos programas de análise de Holter. A análise no domínio do tempo utiliza índices baseados no desvio-padrão da média dos intervalos RR de batimentos normais do período estudado e é dependente do número de intervalos estudados e da frequência cardíaca. Os índices da análise da VFC no domínio do tempo são vistos na Tabela 1.

Na variabilidade da frequência cardíaca, os índices não são considerados como normais ou anormais, mas são utilizados níveis de corte para avaliação de risco ou a comparação de valores para os estudos funcionais.

As aplicações clínicas dessa variável são inúmeras. Por se tratar de um índice extremamente constante em indivíduos normais e de não haver nenhum efeito placebo sobre esses parâmetros autonômicos, suas medidas são ideais para estudos prospectivos sobre influências das medidas terapêuticas, principalmente de fármacos. É a partir dessa característica que se consegue explicar os efeitos paradoxais de alguns antiarrítmicos, como a propafenona e o flecainida (agentes do grupo IC) – reduzem de modo significativo a VFC, em especial o pNN > 50, sabidamente um indicador de tônus vagal.

Por outro lado, os betabloqueadores se associam a um expressivo aumento na variabilidade da frequência cardíaca[14] e os IECA, principalmente o enalapril, não diminuem o tônus vagal medido pelos parâmetros da VFC em indivíduos normais. Tais fatos nos levam a acreditar ser possível que uma interferência positiva sobre a modulação autonômica faça parte dos múltiplos mecanismos de ação que parecem estar ligados aos resultados obtidos com o uso dessas medicações em pacientes com insuficiência cardíaca e sobreviventes de IAM.

Tabela 1. Índices da variabilidade da frequência cardíaca obtidos com a análise no domínio do tempo

Índice	Valor	Definição
RRMED	ms	Média de todos os intervalos NN
SDNN	ms	Desvio-padrão de todos os intervalos NN
SDANN	ms	Desvio-padrão da média dos intervalos NN, medidos em segmentos de 5 min
SDNNi	ms	Média dos desvios-padrão dos intervalos NN, medidos em segmentos de 5 min
RMSSD	ms	Raiz quadrada da média das diferenças sucessivas ao quadrado, entre NN adjacentes
pNN50	%	Percentagem das diferenças sucessivas entre os intervalos NN que são > 50 ms

Por sinal, a baixa VFC tem se mostrado um índice independente para a estratificação de risco nesses pacientes. Na fase crônica do infarto do miocárdio, o encontro de SDNN < 50 ms é um preditor de risco mais importante do que a presença de arritmia ventricular[11]. Atualmente, para avaliação de risco em pacientes com doença cardíaca, o índice recomendado tem sido o desvio-padrão dos intervalos RR em ritmo sinusal (SDNN), sendo o valor de corte de 70 ms[6,15].

A presença de artefatos, de extrassístoles atriais ou ventriculares frequentes, pacientes portadores de marca-passo artificial, fibrilação atrial e bloqueio atrioventricular limitam o uso da técnica, que deverá ser aplicada somente em pacientes em ritmo sinusal.

Isquemia miocárdica

A isquemia miocárdica identificada por qualquer técnica constitui fator de risco, não sendo diferente para a isquemia que é identificada nas gravações de Holter. Suas aplicações já foram discutidas anteriormente. Aqui, vale ressaltar sua importância na identificação de isquemia residual, em pacientes que sofreram infarto do miocárdio e para avaliação de risco de eventos cardíacos futuros[16-18].

Arritmia cardíaca

A ocorrência de extrassístoles tanto atriais quanto ventriculares é um evento comum nas gravações de Holter, inclusive de indivíduos sem doença cardíaca. Dados do nosso laboratório mostraram que as arritmias atriais ocorrem em 68% dos indivíduos entre 15 e 30 anos, em 84% entre 31 e 64 anos e em 95% daqueles com 65 anos ou mais. Em relação às extrassístoles ventriculares, estas apresentaram a seguinte prevalência: entre 15 e 30 anos de 53%, entre 31 e 64 anos de 65% e naqueles com 65 anos ou mais foi de 90% em um grupo de 625 indivíduos saudáveis[19].

Foram desenvolvidas várias classificações para as arritmias cardíacas na tentativa de estabelecer uma correlação com o risco de morte súbita. Em todas, foram utilizados dois critérios, um numérico e outro de complexidade. No numérico, há vários níveis de corte – 10, 20 ou 30 extrassístoles por hora. O conceito de complexidade leva em conta a presença de batimentos repetitivos, pares e salvas de três ou mais complexos ectópicos sucessivos chamados taquicardia ventricular não sustentada quando apresentam frequência cardíaca igual ou superior a 100 bpm.

A gravação do Holter permite conhecer a distribuição das arritmias nas 24 horas e suas relações com a frequência cardíaca, atividade do paciente, o uso de medicamentos e a atividade do sistema nervoso autônomo. É comum observar gravações de Holter em que o predomínio das ectopias ventriculares ocorre durante a vigília – mediadas por mecanismo simpático, alertando para a escolha da medicação mais apropriada. Quando ocorre durante o sono, sugere influência do sistema parassimpático.

As arritmias ventriculares são consideradas fatores de risco quando associadas à doença cardíaca[20]. Em pacientes com o coração normal, mas com extrassístoles ventriculares frequentes – e em alguns casos complexas –, o acompanhamento de 10 anos realizado por Kennedy et al. demonstrou evolução semelhante àquela de pacientes normais ou com doença coronariana mínima[21]. No entanto, nesses mesmos pacientes, a alta incidência dessas ectopias por períodos longos pode trazer prejuízos, acarretando em alterações relacionadas ao ventrículo esquerdo: assincronismo da contração, aumento dos diâmetros e disfunção. No estudo de Massao, esses pacientes foram submetidos ao tratamento de ablação por cateter com melhora da função ventricular, evidenciando que tais alterações são, em sua grande maioria, reversíveis[22,23].

A importância de se conhecer as características do portador de uma arritmia ventricular vem da necessidade de se identificar o grupo que está realmente sob risco de apresentar um desfecho adverso, como uma arritmia fatal, e então reduzir ao máximo esses eventos mediante intervenções. Desse modo, o correto manejo dos casos de ectopias ventriculares frequentes depende de uma série de fatores envolvidos, sendo os principais a ocorrência de sintomas associados, a presença de cardiopatias estruturais e a duração do acompanhamento clínico. Todas as publicações que estudaram o assunto chamam a atenção para a relevância da disfunção ventricular como fator fundamental para a pior evolução dos pacientes. Assim, vale lembrar que as arritmias ventriculares apresentam valor preditivo negativo alto e valor preditivo positivo baixo[24-26], sendo justo sugerir associações do Holter com outros testes e exames visando apurar melhor o grupo desejado.

Não menos relevante é a avaliação de arritmias atriais, comuns principalmente a partir da quinta década de vida, estando relacionadas com idade, peso, história de doença cardiovascular, nível de peptídeo natriurético, atividade física e HDL-colesterol[27]. Destaque para a ocorrência de fibrilação atrial paroxística oligossintomática, cujo diagnóstico pode ser decisivo para a implementação de corretas medidas terapêuticas, entre elas a anticoagulação e prevenção de eventos tromboembólicos.

Microalternância da onda T

A alternância da onda T (AOT) é uma flutuação batimento a batimento na amplitude e/ou morfologia da onda T que, em sua forma macroscópica, pode ser reconhecida em traçado eletrocardiográfico de superfície. Muito comumente associada à síndrome do QT longo e a anormalidades eletrolíticas, já foi reconhecida como sinal precursor de arritmias ventriculares malignas.

A microalternância da onda T é invisível no eletrocardiograma (ECG) convencional, e o desenvolvimento de um método que analisa essas microflutuações se torna um exame promissor na identificação de pacientes com alto risco de arritmias ventriculares malignas e morte súbita[28]. Esse método está sendo introduzido em alguns sistemas de análise de Holter, auxiliando na estratificação de risco de eventos futuros, porém ainda não existem publicações suficientes para estabelecer a sua utilidade.

4 - Resumo Estatístico

Totais:		**Frequência Cardíaca:**	
Duração (h):	23:59	Min:	57 bpm às 23:46:35
Nº Total de QRS's:	113.214	Média:	82 bpm
Ectópicos Ventriculares:	11.106 (10%)	Máx:	125 bpm às 06:14:47
Ectópicos Supraventriculares:	14 (<1%)		
Artefatos (%):	3	F.C >= 120 bpm durante 00:04:17 h	
		F.C. <= 50 bpm não evidenciada	

Arritmias Ventriculares:		**Pausas**	
5.294 Isoladas, das quais		0 Pausas (>= 2,0 s.)	
36 em 11 episódios de Bigeminismo			
2.871 Episódios em Pares			
24 Taquicardias		**Depressão do ST**	
A maior:	5 bat., 148 bpm às 09:23:48	C1:	0 episódios
A mais rápida:	3 bat., 162 bpm às 07:54:05	C2:	0 episódios
A mais lenta:	3 bat., 100 bpm às 16:08:33	C3:	0 episódios

Arritmias Supraventriculares:		**Elevação do ST**	
9 Isoladas		C1:	0 episódios
0 Pareadas		C2:	0 episódios
1 Taquicardias		C3:	0 episódios
A maior:	5 bat., 101 bpm às 20:58:50		
A mais rápida:	5 bat., 101 bpm às 20:58:50		
A mais lenta:	5 bat., 101 bpm às 20:58:50		

Figura 6. Relatório de Holter evidenciando mais de 11.000 extrassístoles ventriculares em paciente do sexo masculino, 35 anos, assintomático. Acompanhamento clínico é fundamental.

Avaliação terapêutica

A avaliação das técnicas terapêuticas em arritmias ocorre por meio da observação de sua ação sobre os eventos. Além disso, a ausência de sintomas mesmo na presença das arritmias limita sua avaliação quando feita somente pela clínica. Essas condições colocam o Holter como uma ferramenta muito útil para a avaliação terapêutica[29].

Fármacos antiarrítmicos

Diante da já conhecida e relevante variação circadiana e diária de arritmias ventriculares, deve-se ter cautela nas conclusões advindas dessa avaliação, principalmente se a densidade das ectopias não for elevada. A literatura aceita como definição de arritmia complexa controlada a eliminação completa de episódios de taquicardia ventricular não sustentada, redução acima de 90% dos pares e de 50% no total de batimentos ectópicos encontrados em 24 horas[30,31].

O importante ponto a ser avaliado é a identificação do efeito pró-arrítmico dos fármacos antiarrítmicos, como bradicardia importante, acentuação do grau de bloqueio atrioventricular, distúrbios da condução intraventricular, aumento da ocorrência da arritmia, transformação de uma arritmia não sustentada em sustentada. O mais grave efeito pró-arrítmico é o aumento do intervalo QT, que representa aumento da dispersão da repolarização ventricular e favorece a ocorrência de arritmias ventriculares polimórficas, como o *torsade de pointes*[32]. A incidência dos eventos pró-arrítmicos varia de 1 a 12% dependendo do medicamento utilizado.

Cirurgias

Foram utilizadas antes da ablação por cateter e hoje são pouco indicadas. O seu uso está restrito a pacientes que serão submetidos à cirurgia cardíaca por outra patologia ou naqueles portadores de aneurisma ventricular. A avaliação terapêutica precoce é complexa, pois no pós-operatório existe o risco da recorrência ou o aparecimento de novas arritmias em razão do próprio procedimento cirúrgico. Melhor avaliação deve ser realizada, sendo obtida no pós-operatório tardio.

Ablação por cateter

Atualmente constitui o procedimento mais utilizado para o tratamento de arritmias. Utiliza energia de radiofrequência para o isolamento de áreas-gatilho ou vias de perpetuação de estímulos. Sua eficácia é variável e dependente do tipo de arritmia. A avaliação por Holter permite estudar a efetividade da terapêutica e esclarecer eventuais sintomas que podem ou não ter relação com a arritmia tratada[29].

Marca-passos

A possibilidade do uso da telemetria na avaliação desses dispositivos, por meio da qual se obtém informações sobre seus parâmetros e até da monitoração do ECG, não exclui a necessidade de avaliação de seus portadores por meio de sistemas Holter. Na verdade, o esclarecimento diagnóstico de sintomas ligados às alterações do ritmo e de falhas do sistema de estimulação é mais bem determinado por meio desse exame – destaque para o diagnóstico de inibições anormais, deslocamento de eletrodos, perda de comando ou sensibilidade etc.[33] Também são úteis

quando da necessidade de otimização de parâmetros desses sistemas, principalmente naqueles com resposta de frequência e múltiplas funções.

Durante a análise do exame e emissão do laudo, o não conhecimento de funções programadas para o dispositivo implantável pode trazer dificuldades na interpretação dos traçados e na decisão da presença ou não de alterações – desse modo, descrição sucinta do tipo de marca-passo no pedido do exame deve ser sempre lembrada por quem vai solicitá-lo.

Cardiodesfibriladores implantáveis

Apesar de também passíveis de avaliação através da telemetria, o Holter é muitas vezes necessário para melhoria da resposta do sistema, principalmente diante da ocorrência de choques inadequados e da falência na identificação de taquicardias ventriculares que deveriam ser tratadas.

Indicações especiais

Fibrilação atrial

Fibrilação atrial (FA) é uma arritmia de prevalência cada vez maior em nosso meio, principalmente entre os idosos, e pode se manifestar de diversas formas. No manejo clínico da doença, destacam-se o alívio de sintomas, controle da frequência cardíaca (FC) ou do ritmo e prevenção de eventos tromboembólicos.

Os sintomas mais comuns relacionados à FA são palpitações, desconforto torácico – principalmente relacionados ao aumento de FC –, sinais e sintomas de IC (como a dispneia) e manifestações agudas relacionadas ao tromboembolismo sistêmico, sendo a mais comum a ocorrência de acidente vascular encefálico (AVE). No entanto, somente cerca de 10% dos episódios de FA são sintomáticos. Dessa forma, a utilização do Holter permite identificar episódios assintomáticos ou oligossintomáticos de fibrilação atrial paroxística em pacientes com risco de fenômeno tromboembólico ou mesmo surpreender essa arritmia em pacientes que apresentaram acidentes vasculares cerebrais sem evidência de aterotrombose[34,35]. Os episódios de síncope são principalmente relacionados com a reversão espontânea da fibrilação atrial, após a qual podem ocorrer pausas prolongadas e bradicardia[36].

Também útil na avaliação terapêutica, o Holter permite determinar o sucesso de intervenções farmacológicas ou daquelas realizadas por meio de procedimentos invasivos, visando tanto ao controle do ritmo, quanto ao da frequência cardíaca. Em relação ao ritmo, é fundamental a identificação dos episódios assintomáticos da arritmia, nesse caso exigindo gravações mais prolongadas e frequentes, eventualmente com o auxílio de outros dispositivos (*looper*)[37]. Já em relação ao controle da frequência, ressaltam-se seu comportamento circadiano e a ocorrência de pausas e de seus picos de elevação durante a gravação.

A principal limitação do Holter na avaliação de gravação de pacientes com FA é a diferenciação entre condução aberrante e episódio de ectopias ventriculares. Entre algumas dicas para o diagnóstico da aberrância, destacam-se: a presença de ciclo longo, seguido de ciclo curto; a porção inicial do QRS rápida; morfologia de bloqueio de ramo, principalmente o direito; curtas sequências de complexos QRS alargados, monomórficos e relacionados com os períodos de maior frequência cardíaca; e a ausência de pausa pós-extrassistólica.

Quadro 3. Indicações da monitorização eletrocardiográfica de longa duração para o diagnóstico de síncope

Indicações	Nível	Classe
Monitorização eletrocardiográfica está indicada em pacientes que apresentem manifestação clínica ou eletrocardiográfica sugestiva de síncope arrítmica. A duração e a tecnologia de monitorização deverão ser selecionadas de acordo com o risco e a frequência de recorrência da síncope.	I	B
Monitorização intra-hospitalar está indicada em pacientes de alto risco	I	C
Holter está indicado em pacientes com síncope ou pré-síncope muito frequentes (≥ 1 por semana)	I	B
Monitor de eventos externo deverá ser considerado em pacientes que tenham um intervalo entre os sintomas ≤ 4 semanas	IIa	B
Monitor de eventos implantável está indicado em pacientes de alto risco nos quais uma avaliação racional não demonstra a causa da síncope	I	B
Monitor de eventos implantável deverá ser considerado para avaliar a contribuição da bradicardia antes da indicação de marca-passo em pacientes com episódios sincopais frequentes ou traumáticos com diagnóstico ou suspeita de síncope reflexa	IIa	B

Síncope

O registro do ECG durante um episódio de síncope é elemento fundamental no auxílio diagnóstico de sua etiologia[38]. Dessa forma, a avaliação baseada em diretrizes e realizada de forma progressiva inclui as técnicas de monitorização ambulatorial – Holter e monitores de eventos – e leva em conta a frequência de ocorrência dos sintomas para a indicação de um ou outro dispositivo. Geralmente, por se tratar de evento raro, a monitorização com Holter é limitada pela sua duração. A percentagem de diagnóstico, em pacientes não selecionados, é de 1 a 2%, aumentando muito sua eficiência se os sintomas forem frequentes e se houver prolongamento da monitorização[39]. Por esse motivo, os monitores de eventos têm maior utilidade, com períodos de monitorização de até 24 meses.

Apneia do sono

A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) é caracterizada pela fragmentação do sono associada a repetitivos episódios de hipóxia. Relaciona-se com inúmeros efeitos cardiovasculares, como hipertensão, síndrome

Quadro 4. Critérios diagnósticos para os achados obtidos com a monitorização eletrocardiográfica de longa duração no diagnóstico de síncope

Critérios diagnósticos	Nível	Classe
Monitorização eletrocardiográfica é diagnóstica quando é detectada uma correlação entre síncope e arritmia (bradi ou taquicardia).	I	B
Não havendo tal relação, a monitorização eletrocardiográfica é diagnóstica quando períodos de Mobitz tipo II ou BAV do III grau ou uma pausa ventricular > 3 s (exceto em jovens treinados, durante o sono, pacientes medicados ou com FA com frequência controlada), ou são detectados episódios de TPSV rápida e prolongada ou TV	I	C
Ausência de arritmia durante a síncope exclui síncope arrítmica	I	C
O registro eletrocardiográfico durante a pré-síncope sem qualquer arritmia relevante não é conclusivo para o diagnóstico de síncope arrítmica	III	C
Arritmias assintomáticas diferentes das listadas acima não são conclusivas para o diagnóstico de síncope arrítmica	III	C
Bradicardia sinusal, na ausência de síncope, não é conclusiva para o diagnóstico de síncope arrítmica	III	C

metabólica, insuficiência cardíaca e arritmias. Seu diagnóstico é realizado essencialmente por meio da polissonografia. Assim, o uso do Holter figura como uma informação adicional na triagem desses pacientes à medida que a presença de certos tipos de arritmias pode sugerir pacientes mais propícios a apresentarem alterações relevantes quando da avaliação diagnóstica ao polissonógrafo.

A apneia provoca inicialmente um estímulo parassimpático pela obstrução da passagem aérea, seguindo-se importante estímulo adrenérgico com aumento nítido da frequência cardíaca que retorna ao normal após o alívio do bloqueio aéreo, provocando alterações na sequência dos intervalos RR que são utilizadas para identificação de episódios de apneia.

As bradiarritmias são as arritmias mais frequentes durante a apneia do sono, podendo ocorrer na ausência de qualquer doença de condução, e incluem tanto a bradicardia sinusal como o BAV, variando desde uma pausa sinusal a um bloqueio completo e assistolia ventricular. Por outro lado, a FA é, sem dúvida, a arritmia mais estudada entre os distúrbios do ritmo cardíaco associados a SAOS. Como a SAOS é significativamente subdiagnosticada e seu tratamento reduz o risco de FA, é importante determinar a prevalência de SAOS em pacientes com FA[40-42].

Limitações da técnica

A principal limitação do exame é a sua duração. Apesar de ser possível seu emprego para monitorizações de até sete a 14 dias, na prática, sua utilização para esse fim acaba tornando-se inviável e cara pela necessidade de reavaliação da disposição dos eletrodos e da troca da bateria do equipamento e da mídia do registro do traçado.

Outras limitações são de natureza técnica e compreendem preparação inadequada da pele e má fixação dos eletrodos, uso de derivações impróprias, presença de grandes variações na amplitude do complexo QRS e variações posturais.

Não menos importante, a presença de dispositivos implantáveis como marca-passo, cardiodesfibrilador e ressincronizador pode trazer dificuldades na interpretação do exame, uma vez que as espículas são de baixa amplitude – dificultando sua interpretação pelo sistema e sua visualização pelo analisador –, além do fato de que, na grande maioria das vezes, desconhece-se seu modo de operação e funções ativadas, bem como características que podem ser peculiares, variando entre os diversos fabricantes.

Outros tipos de monitorização ambulatorial

Diante da necessidade de se monitorar eventos cardíacos por períodos maiores, foram introduzidos na prática clínica dispositivos denominados monitores de eventos, cujas principais características são permitir o uso prolongado durante uma única avaliação e efetuar registros de forma intermitente ou contínua, com ou sem transmissão em tempo real via internet por telefone celular. Com esse sistema conseguimos aumentar o período de observação e com isso nossas chances de fazer o diagnóstico[43,44].

Quanto ao tipo de dispositivo, são divididos em dois principais grupos:

1. Externos: apresentam peso e tamanho menores que o Holter, contendo uma a três derivações do ECG, sendo a CM5 a mais utilizada. Podem ser mantidos por cerca de 30 dias ou mais. De fácil manuseio, permitem que os próprios pacientes os retirem e os reinstalem – por exemplo, para o banho.
2. Internos ou implantáveis: são de pequeno tamanho, pesando até 17 g, e costumam ser implantados no subcutâneo da região subclávia esquerda. Por apresentarem baixo consumo, permitem funcionamento por até 2 anos. Foram criados com o objetivo de surpreender sintomas de ocorrência rara. Atualmente, vários marca-passos e desfibriladores possuem também essa função de monitorização do ECG.

Já quanto ao tipo de registro, são classificados em:

1. transmissores em tempo real e registradores pós-eventos: pouco utilizados atualmente.
2. *Looping Monitoring System* ou gravadores de memória circular (*Looper*): gravam continuamente o ECG em memória interna, de modo que os dados são sobrepostos periodicamente. Quando da ocorrência de um evento, o paciente aciona o equipamento e o registro ocorre de maneira a manter salvo o último ou últimos minutos do ECG e o próximo ou próximos minutos.

A utilização de monitores de eventos está consolidada como a ferramenta mais útil no esclarecimento de sin-

tomas provavelmente relacionados às arritmias cardíacas, cuja ocorrência tem intervalo maior que um dia – especialmente nos pacientes com síncope de origem indeterminada ou em casos em que o foco da avaliação é o estabelecimento do risco e a necessidade do registro do ECG no momento da crise é o elemento mais importante. Outra importante indicação ocorre na avaliação de fibrilação atrial paroxística, sintomática ou não, principalmente após intervenções terapêuticas.

O adequado manejo pelo paciente para a obtenção de um bom registro eletrocardiográfico talvez seja a sua mais importante limitação.

A escolha do método

A escolha do método utilizado para o esclarecimento dos sintomas provavelmente relacionados com a presença de alterações do ritmo cardíaco depende basicamente da frequência de ocorrência dos sintomas[45]. O Quadro 5 mostra de forma resumida essas opções.

Quadro 5. Escolha do método para esclarecimento dos sintomas em função de sua ocorrência

Ocorrência	Sintoma	Tipo de registrador
Diários	Fugazes ou persistentes Incapacitantes ou não	Holter
Semanais ou mensais	Fugazes	Monitor de eventos
	Persistentes Não incapacitantes Incapacitantes	Monitor de eventos Encaminhar ao pronto-socorro
Raros (< 3 meses)	Fugazes	Avaliar a conveniência do esclarecimento
	Persistentes	Monitor de eventos implantável Encaminhar ao pronto-socorro

Considerações finais

O Holter é um exame de grande reprodutibilidade e de relativo fácil acesso disponível para a prática clínica. Permite a investigação de diversas condições clínicas e de importantes dados prognósticos, de maneira cada vez mais tecnológica e com custos decrescentes. Aliado à telemedicina, pode auxiliar no manejo clínico de pacientes de locais remotos, onde os recursos podem ser escassos e outros métodos diagnósticos podem não estar disponíveis. E, apesar de altamente automatizado, a participação do médico analisador, cuja formação englobe conhecimento relevante da técnica, é fundamental para o correto diagnóstico.

Referências bibliográficas

1. Medtronic. Disponível em: <https://www.medtronic.com/patients/fainting/device/our-insertable-cardiac-monitors/reveal-linq-icm/>. Acesso em: 05 mai. 2015.
2. DiMarco JP, Philbrick JT. Use of ambulatory eletrocardiographic (Holter) monitoring. Ann Intern Med. 1990;113:53-68.
3. Bigger JT, Rolnitzky LM, Leahey EB, LaPook JD. Duration of recording activity protocol. In: Wenger NK, Nock MB, Ringquist I. Chicago: Year Book Medical; 1981. p. 87-102.
4. Higgins SL. A novel patch for heart rhythm monitoring is the Holter monitor obsolete? Future Cardiol. 2013;9(3):325-33.
5. Su L, Borov S, Zrenner B. 12-leads Holter electrocardiography. Review of the literature and clinical application update. Herzschrittnacherther Elektrophysiol. 2013;24(2):92-6.
6. Diretriz para avaliação e tratamento de pacientes com arritmias cardíacas. Arq Bras Cardiol. 2012;7-17.
7. Gibson CM, Ciaglo LN, Southard MC, Takao S, Harrigan C, Lewis J, et al. Diagnostic and prognostic value of ambulatory ECG (Holter) monitoring in patients with coronary heart disease: a review. J Thromb Thrombolysis. 2007 Apr;23(2):135-45.
8. Winner NJ, Scirica BM, Stone P. The clinical significance of continuous ECG (Ambulatory ECG ou Holter) monitoring of the ST-segment to evaluate ischemia: A review. Prog Cardiovasc Dis. 2013;56(2):195-202.
9. Stone PH. ST-segment analysis in ambulatory ECG (AECG or Holter) monitoring in patients with coronary artery disease: clinical significance and analytic techniques. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2005;10(2):263-78.
10. Cygankiewicz I, Zareba W, de Luna AB. Prognostic value of Holter monitoring in congestive heart failure. Cardiol J. 2008;15(4):313-23.
11. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1987;59:256-62.
12. Huikuri HV, Stein PK. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients. Prog Cardiovasc Dis. 2013;56(2):153-9.
13. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, et al. Power spectral density of heart rate variability as an index of sympathovagal interaction in normal and hypertensive subjects. J Hypertens. 1984;2:383-5.
14. Sandrone G, Mortara A, Torzillo D, et al. Effects of beta-blockers (atenolol or metoprolol) on heart rate variability after acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1994;74:340-5.
15. Xhyheri B, Manfrini O, Mazzolini M, Pizzi C, Bugiardini R. Heart rate variability today. Prog Cardiovasc Dis. 2012;55(3):321-31.
16. Conti CR, Bavry AA, Petersen JW. Silent ischemia: clinical relevance. J Am Coll Cardiol. 2012;59(5):435-41.
17. Looi KL, Grace A, Agarwal S. Coronary artery spasm and ventricular arrhythmias. Postgrad Med J. 2012;88(1042):465-71.
18. Sacha J, Barabach S, Feusette P, Kukla P. Vasospastic angina with J-wave pattern and polymorphic ventricular tachycardia effectively treated with quinidine. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2012;17(3):286-90.
19. DePaula RS, Antelmi I, Vincenzi MA, André CD, Artes R, Grupi CJ, Mansur AJ. Cardiac arrhythmias and atrioventricular block in a cohort of asymptomatic individuals without heart disease AJ. Cardiology. 2007;108(2):111-6.
20. Rodriguez FH, Moodie DS, Neeland M, Adams GJ, Snyder CS. Identifying arrhythmias in adults with congenital heart disease by 24-h ambulatory electrocardiography. Pediatr Cardiol. 2012;33(4):591-5.
21. Kennedy HL, Whitlock JA, Sprague MK, Kennedy JA, et al. Long-term follow-up of assymptomatic healthy subjects with frequent and complex ventricular ectopy. N Engl J Med. 1985;312:193-7.
22. Yokokawa M, Kim HM, Good E, Chugh A, Pelosi F Jr, Alguire C, et al. Relation of symptoms and symptom duration to premature ventricular complex-induced cardiomyopathy. Heart Rhythm. 2012;9(1):92-5.
23. Takemoto M, Yoshimura H, Ohba Y, Matsumoto Y, Yamamoto U, Mohri M, et al. Radiofrequency catheter ablation of premature ventricular complexes from right ventricular outflow tract improves left ventricular dilation and clinical status in patients without structural heart disease. J Am Coll Cardiol. 2005;45:1259-65.
24. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Kleiger R, Miller P, Rolnitzky LM. The relationships among venticular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the years after myocardial infarction. Circulation. 1984;69:250-8.
25. Cantillon DJ. Evaluation and management of premature ventricular complexes. Cleve Clin J Med. 2013;80(6):377-87.
26. Ephrem G, Levine M, Friedmann P, Schweitzer P. The prognostic significance of frequency and morphology of premature ventricular complexes during ambulatory Holter monitoring. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2013;18(2):118-25.
27. Conen D, Adam M, Roche F, Barthelemy JC, Felber Dietrich D, Imboden M, et al. Premature atrial contractions in the general population: frequency and risk factors. Circulation. 2012;126(19):2302-8.
28. Verrier RL, Ikeda T. Ambulatory ECG-based T-wave alternans monitoring for risk assessment and guiding medical therapy: Mechanisms and clinical applications. Prog Cardiovasc Dis. 2013;56(2):172-85.

29. Katritsis DG, Siontis GCM, Camm AJ. Prognostic significance of ambulatory ECG monitoring for ventricular arrhythmias. Prog Cardiovasc Dis. 2013;56(2):143-52.
30. Coronary Drug Project Research Group. Prognostic importance of premature beats following myocardial infarction. JAMA. 1973;223:116-22.
31. Marcus FI. Ventricular arrhythmias. In: Moss AJ, Stern S (eds.). Noninvasive Electrocardiology: clinical aspects of Holter monitoring. Philadelphia: WB Saunders Company; 1996. p. 49-57.
32. Watanabe J, Suzuki Y, Fukui N, Ono S, Sugai T, Tsuneyama N, Someya T. Increased risk of antipsychotic-related QT prolongation during nighttime: a 24-hour holter electrocardiogram recording study. J Clin Psychopharmacol. 2012; 32(1):18-22.
33. Ritter P. Holter in monitoring of cardiac pacing. Prog Cardiovasc Dis. 2013; 56(2):211-23.
34. Guidelines for the management of atrial. Fibrillation European Heart Journal. 2010;31:2369-429.
35. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, Smith CJ. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. Stroke. 2014;45(2):520-6.
36. Zimerman LI, Fenelon G, Martinelli Filho M, Grupi C, Atié J, Lorga Filho A, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. Arq Bras Cardiol. 2009;92(6 supl. 1):1-39.
37. Takagi T, Miyazaki S, Kusa S, Taniguchi H, Ichihara N, Iwasawa J, et al. Role of extended external auto-triggered loop recorder monitoring for atrial fibrillation. Circ J. 2014;78(11):2637-42. Epub 2014 Sep 22.
38. Moya A, Sutton R, Ammirati F, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope; European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA); Heart Failure Association (HFA); Heart Rhythm Society (HRS). Eur Heart J. 2009;30(21):2631-71.
39. Ruwald MH, Zareba W. ECG monitoring in syncope. Cardiovasc Dis. 2013; 56(2):203-10.
40. Namtvedt SK, Randby A, Einvik G, Hrubos-Strom H, Somers VK, Rosjo H, et al. Cardiac arrhythmias in obstructive sleep apnea (from the Akershus Sleep Apnea Project). Am J Cardiol. 2011;108(8):1141-6.
41. Kawano Y, Tamura A, Ono K, Kodota J. Association between obstructive sleep apnea and premature supraventricular contractions. J Cardiol. 2014;63(1):69-72.
42. Sano K, Watanabe E, Hayano J, et al. Central sleep apnoea and inflammation are independently associated with arrhythmia in patients with heart failure. Eur J Heart Fail. 2013;15(9):1003-10.
43. Grupi CJ, Barbosa AS, Sampaio CR, Moffa PJ. Contribuição do monitor de eventos no diagnóstico de sintomas. Arq Bras Cardiol. 1998;70:309-14.
44. de Asmundis C, Conte G, Sieira J, Chierchia GB, Rodriguez-Manero M, Di Giovanni G, et al. Comparison of the patient-activated event recording system vs. traditional 24 h Holter electrocardiography in individuals with paroxysmal palpitations or dizziness. Europace. Feb 26;2014.
45. Zimetbaum P, Goldman A. Ambulatory arrhythmia monitoring: choosing the right device. Circulation. 2010;122:1629-36.

13 Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial

Dante Marcelo Artigas Giorgi

SUMÁRIO

Utilização na prática clínica

A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) é o registro da pressão arterial por método indireto e intermitente, durante 24 horas, com o paciente realizando suas atividades habituais na vigília e também durante o período de sono. A MAPA permite a realização de um grande número de medidas da pressão arterial, possibilitando o conhecimento do perfil de variações da pressão arterial, que pode ser observado durante o trabalho, o lazer, o sono entre outras atividades.

Atualmente, existem evidências de que as variáveis obtidas pela MAPA estão relacionadas aos eventos cardiovasculares maiores, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC), quando comparadas às medidas casuais de consultório da pressão arterial[1,2]. Em relação à medida casual em consultório, a MAPA apresenta como vantagens a atenuação do efeito do observador sobre a pressão arterial, eliminação de viés no registro dos valores da pressão arterial (preferência por dígitos finais 0 e 5), obtenção de valores que se aproximam mais dos da pressão média "real" dos indivíduos, possibilidade de avaliação do efeito do sono sobre a pressão, além da medida da ascensão matutina da pressão arterial que ocorre ao despertar. As vantagens e desvantagens do procedimento estão no Quadro 1.

Segundo as V Diretrizes Brasileiras para o uso da MAPA[3], o exame é indicado na avaliação de:

- Efeito do avental branco (reação de alerta, com taquicardia e elevação da pressão arterial, ocasionada pela presença do médico).
- Eficácia da terapêutica anti-hipertensiva.
- Pacientes com pressão arterial casual elevada, apesar da otimização do tratamento anti-hipertensivo (para diagnóstico diferencial entre hipertensão arterial resistente e presença de efeito do avental branco) ou quando a pressão arterial casual estiver controlada e houver indícios da persistência ou progressão de lesão de órgãos-alvo.
- Normotensos com lesão de órgãos-alvo.
- Sintomas relacionados a alterações da pressão arterial, principalmente na detecção de hipotensão arterial.

Quadro 1. Vantagens e desvantagens da MAPA em relação à medida em consultório

Vantagens	Desvantagens
Obtenção de múltiplas medidas nas 24 h	Braços que não permitam ajuste adequado do manguito
Avaliação da pressão arterial durante atividades cotidianas	Valores muito elevados de pressão arterial sistólica
Avaliação da pressão arterial durante o sono	Situações clínicas associadas a distúrbios de movimento (parkinsonismo etc.)
Avaliação do padrão circadiano da pressão arterial	Pulsos muito irregulares (fibrilação e *flutters* atriais)
Avaliação das médias, cargas e variabilidade da pressão arterial	Hiato auscultatório, quando empregado método auscultatório
Identificação da reação de "alarme"	Desconforto durante o período de sono
Atenuação do efeito placebo	Possibilidade de ocorrência de trombose venosa profunda
Avaliação do efeito anti-hipertensivo nas 24 h	Formação de petéquias nos braços de pacientes com fragilidade capilar
Possibilidade de estratificação de risco	Possibilidade de lesões de pele por abrasão no local de aplicação do manguito (idosos)

Entre as variáveis registradas pela MAPA, as médias de pressão arterial obtidas na vigília, no sono e nas 24 h são os melhores dados a serem analisados, por apresentarem maiores índices de correlação com diagnóstico de hipertensão arterial, com lesões em órgãos-alvo e com prognóstico cardiovascular[4]. À semelhança da medida casual da pressão arterial, os critérios de normalidade dos valores médios de pressão obtidos na MAPA são arbitrários. A Tabela 1 mostra os valores médios considerados anormais para a MAPA para indivíduos adultos[3]. Nessa população, as medidas anormais representam apenas um guia para a interpretação do exame. Níveis mais baixos de pressão podem ter importância clínica em pacientes com múltiplos fatores de risco ou com doenças associadas (p. ex., diabete melito).

É importante salientar que não existem estudos longitudinais com o uso da MAPA na população brasileira. Na MAPA, as médias sistólicas e diastólicas obtidas durante a vigília são geralmente inferiores às obtidas pelas medidas casuais. Períodos específicos, como as primeiras horas após o despertar ou nas horas de sesta, têm a sua importância clínica ainda a ser estabelecida. Em estudo realizado no Japão, foi demonstrado que a elevação rápida da pressão nas duas primeiras horas após o despertar estava associada a uma maior incidência de AVC em hipertensos idosos[5].

Com dados provenientes de registro contínuo da pressão arterial observou-se que a variabilidade da pressão arterial tem relação direta com a ocorrência de eventos cardiovasculares e desenvolvimento de lesão em órgãos-alvo[6]. Entretanto, a avaliação apropriada da variabilidade somente é possível através de registro contínuo da pressão arterial (batimento a batimento), o que não é obtido pelo método usual de registro da pressão arterial em 24 horas. O desvio padrão das médias de pressão arterial obtido pela MAPA não é um bom estimador de sua variabilidade total e não deve ser utilizado com esse objetivo.

Durante o sono, com a diminuição de fatores que aumentam a resistência periférica e o débito cardíaco (por exemplo, diminuição da atividade do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona), ocorre redução da pressão arterial sistêmica[7]. Dessa forma, encontra-se usualmente na MAPA uma redução da pressão sistólica e diastólica durante o sono maior ou igual a 10% do respectivo valor da média da pressão sistólica e diastólica do período de vigília. Observou-se que, em hipertensos, um decréscimo da pressão arterial (sistólica ou diastólica) inferior a 10% relaciona-se a um pior prognóstico cardiovascular[8]. Por outro lado, Kario et al.[9] demonstraram que houve aumento de risco cardiovascular, especialmente a ocorrência de AVC, em idosos hipertensos com redução de pressão arterial superior a 20%. A inversão do comportamento fisiológico da pressão vigília-sono ou a redução na queda de pressão durante o sono pode estar relacionada a diversas situações, como distúrbio do sono provocado pelo exame, controle inadequado da pressão em pacientes tratados com medicamentos de ação de curta duração, em algumas situações de hipertensão secundária, apneia do sono, disautonomia e uso de algumas drogas, como a ciclosporina.

Tabela 1. Valores médios de pressão arterial sistólica e diastólica obtidos na MAPA para períodos de 24 h, vigília e sono

	Média de pressão arterial anormal (mmHg)	
	Sistólica	**Diastólica**
24 h	> 130	> 80
Vigília	> 135	> 85
Sono	> 120	> 70

Na criança e no adolescente, a MAPA é indicada na suspeita de hipertensão do avental branco, avaliação e acompanhamento de hipertensão primária e secundária ou de doenças com risco associado de maior incidência de hipertensão arterial. Poucos equipamentos para a realização da MAPA foram validados para uso pediátrico. A maior limitação para o uso da MAPA em crianças e adolescentes é a falta de valores de normalidade. Assim, esses valores foram definidos usando-se como referência para a pressão arterial de vigília o percentil 95 da medida casual da pressão arterial para idade, sexo e estatura e, no sono, foram considerados normais valores 10% abaixo desses[3].

Em idosos, a MAPA pode trazer subsídios clínicos valiosos na suspeita de hipotensão arterial ortostática, pós-prandial, medicamentosa e situacional, bem como na avaliação de pacientes com disautonomia e síncope. O prejuízo do descenso noturno, a pressão de pulso aumentada e a elevação abrupta de pressão arterial matutina, comuns nos idosos, relacionam-se a aumento do risco cardiovascular.

Em pacientes com diabete melito, a MAPA pode contribuir para o esclarecimento de sintomas relacionados à hipotensão secundária à neuropatia autonômica (síncopes, tonturas, sudorese e outras), auxiliando no diagnóstico diferencial com a hipoglicemia. Pode auxiliar também na identificação de pacientes com hipertensão mascarada. A alteração do padrão vigília/sono parece estar associada com o desenvolvimento de microalbuminúria e aumento do risco cardiovascular[10]. O valor-alvo de controle da pressão arterial casual no hipertenso diabético é menor que nos hipertensos em geral.

Implicação prognóstica da MAPA

Os valores de pressão arterial obtidos pela MAPA se correlacionam mais fortemente com lesões de órgãos-alvo, morbidade e mortalidade do que as medidas casuais da pressão arterial[1,2,11]. As médias de pressão arterial sistólica e diastólica de 24 h, vigília e sono apresentam correlação positiva com lesões de órgãos-alvo, como hipertrofia de ventrículo esquerdo, lesões isquêmicas encefálicas e microalbuminúria[12]. Em idosos avaliados no Estudo Syst-Eur[13], a pressão arterial sistólica do sono foi a variável que apresentou melhor correlação com even-

tos cardiovasculares maiores, como acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio e óbito.

Em relação ao prognóstico vinculado ao descenso noturno, sabe-se que a intensidade do descenso da pressão arterial no sono mostra correlação inversa com desfechos cardiovasculares. Assim, a cada 5% de incremento na relação sono/vigília da pressão sistólica ou diastólica, observa-se aumento de 20% na mortalidade cardiovascular, mesmo naqueles indivíduos com valores de pressão média normais pela MAPA[14]. Já a ascensão matinal da pressão arterial (*morning surge*), calculada pela diferença entre a pressão sistólica matinal (média das pressões nas primeiras 2 h após o despertar) e a menor pressão sistólica durante o sono (média da pressão mais baixa e das pressões imediatamente antes e após a mais baixa), tem mostrado implicações negativas sobre os desfechos cardiovasculares. Em pacientes idosos, verificou-se que a ascensão matinal acima de 55 mmHg estava associada a maior prevalência de AVC isquêmico[5].

A pressão de pulso, obtida pela MAPA e calculada pela diferença entre as médias sistólica e diastólica de 24 horas, também tem relação com eventos. Valores superiores a 53 mmHg, estão relacionados a aumento de quase 5 vezes na ocorrência de eventos cardiovasculares. Assim, para estratificação adicional do risco cardiovascular de hipertensos diagnosticados por medidas casuais em consultório e não tratados, tem-se sugerido o uso da pressão de vigília, pressão de pulso e presença de descenso durante o sono.

Considerações finais

Apesar de o conhecimento científico sobre o método estar avançando e de a MAPA contribuir para o manuseio clínico dos pacientes, seu uso não substitui a anamnese e o exame físico, com medidas adequadas da pressão arterial em consultório, no diagnóstico e acompanhamento dos pacientes hipertensos. Entretanto, ela pode ser utilizada como exame subsidiário em situações que, a juízo clínico, a pressão arterial medida cuidadosamente em consultório não reflete a pressão arterial "real" do paciente, como na avaliação de:

- Efeito do avental branco.
- Eficácia da terapêutica anti-hipertensiva.
- Pacientes com pressão arterial casual elevada, apesar da otimização do tratamento anti-hipertensivo (para diagnóstico diferencial entre hipertensão arterial resistente e presença de efeito do avental branco) ou quando a pressão arterial casual estiver controlada e houver indícios da persistência ou progressão de lesão de órgãos-alvo.
- Normotensos com lesão de órgãos-alvo.
- Avaliação de sintomas relacionados a alterações da pressão arterial, principalmente na detecção de hipotensão arterial.

Referências bibliográficas

1. Perloff D, Sokolov M, Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressure. JAMA. 1983;248:2792-8.
2. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al.; The Office vs Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. N Engl J Med. 2003;348:2407-15.
3. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz para uso da monitorização ambulatorial da pressão erial e III Diretriz para uso da monitorização residencial da pressão arterial. Arq Bras Cardiol. 2011; 97 Suppl 3:1-24.
4. Ohkubo T, Hozawa A, Nagai K, Kikuya M, Tsuji I, Ito S, et al. Prediction of stroke by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements in a general population: the Ohasama study. J Hypertens. 2000;7:847-54.
5. Kario K, Pickering TG, Umed Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M, et al. Morning surge in blood pressure as predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. Circulation. 2003;107:1401-6.
6. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24 hour blood pressure variability. J Hypertens. 1993;11(10):1133-7.
7. Tochikubo O, Minamisawa K, Miyakawa T, Miyajima E, Fujiki Y, Ishii M. Blood pressure during sleep: antihypertensive medication. Am J Cardiol. 1991;67(10):18B-25B.
8. O'Brien, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. Lancet 1988;13:397.
9. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent damage in extreme dippers. Hypertens. 1996;27:130-5.
10. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al.; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens. 2014;32:1359-66.
11. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure. Current evidence and clinical implications. Hypertens. 2000;35:844-51.
12. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 1: Blood pressure measurement in humans a statement for professionals from the subcommittee of professional and public education of the American Heart Association Council on high blood pressure research. Hypertens. 2005; 45:142-61.
13. Staessen J, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. for the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. JAMA. 1999;282:539-46.
14. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24 h blood pressure: The Ohasama Study. J Hypertens. 2002;20:2183-89.
15. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Pede S, Porcellati C. Ambulatory pulse pressure: a potent predictor of cardiovascular risk in hypertension. Hypertens. 1998;32:983-8.

Cateterismo Cardíaco 14

Julio F. Marchini
Vinícius Esteves
Pedro A. Lemos

SUMÁRIO

O cateterismo cardíaco é o exame das câmaras cardíacas, coronárias e aorta por meio de cateteres introduzidos percutaneamente, e desenvolvidos para obter informações diagnósticas, além de proporcionar a opção de tratamento. Trata-se de procedimento invasivo com riscos inerentes, mas ao mesmo tempo em muitos casos permite obter informações precisas para o direcionamento de condutas.

Indicações e contraindicações

A função do exame é definir a anatomia e função cardíaca por meio da injeção de contraste visibilizado por raio X, medição de pressões e de oximetria das câmaras cardíacas. São contraindicações ao procedimento condições que elevam o risco do paciente, como hipertensão arterial grave não controlada, alterações hidroeletrolíticas importantes, infecção não tratada, febre não explicada, insuficiência renal aguda, sangramento ativo, agitação psicomotora, comorbidades graves que limitem a expectativa de vida do paciente (p. ex., câncer metastático), intoxicações, discrasia sanguínea e endocardite. São todas contraindicações relativas e deve ser avaliado caso a caso se o benefício esperado do procedimento supera os riscos para cada paciente individualmente.

Na doença coronária, a necessidade do exame depende da probabilidade pré-teste do paciente ter aterosclerose, da presença de sintomas e do risco do paciente. Em geral, está bem indicado na fase aguda da angina instável e no infarto agudo do miocárdio e nos pacientes estáveis com alta probabilidade de doença coronária. Tem papel nos casos em que são encontrados achados discordantes ou indefinidos, como clínica sugestiva e exames negativos. Ainda está bem indicado naqueles pacientes que serão submetidos a cirurgia cardíaca valvar. No entanto, não está indicado o cateterismo cardíaco em pacientes de baixo risco, por exemplo, com pequena extensão de isquemia[1,2].

É possível obter as pressões e oximetria das câmaras cardíacas tanto das câmaras esquerdas quanto direitas, assim como a resposta a vasodilatadores. Isso possibilita diagnóstico de *shunts* intracardíacos. Contribui para ajudar a diferenciar causas de dispneia, edema pulmonar e doenças pulmonares e ainda avalia a resposta ao uso de diuréticos. Define a pressão de artéria pulmonar e sua resposta a vasodilatadores em pacientes com suspeita de hipertensão arterial pulmonar, além de constituir parte da avaliação de pacientes candidatos a transplante cardíaco. Informações do cateterismo dos ventrículos também definem o diagnóstico de pericardite constritiva em comparação à miocardiopatia restritiva.

Complicações

Antes de indicar qualquer procedimento, o médico deve comunicar ao paciente os benefícios esperados e os riscos possíveis. Naturalmente, o paciente, conhecendo os riscos do procedimento, entenderá o evento adverso mais como um risco que ele compreendia do que como um "erro médico" com consequências desastrosas para a relação médico-paciente. A Tabela 1 apresenta as taxas de algumas das principais complicações do cateterismo cardíaco. Os riscos variam individualmente em função das características clínicas do próprio paciente, como idade, comorbidades e quadro clínico.

Preparo do paciente

Em se tratando de procedimento invasivo com uso de contraste iodado, o encaminhamento para o exame deve ser acompanhado de medidas para reduzir os riscos já descritos. Primeiro, deve-se estabelecer o risco de cada paciente. A Tabela 2 apresenta a estimativa de risco de ne-

Tabela 1. Complicações de cateterismo cardíaco

Tipo de complicação	Diagnóstico[3-7]	Terapêutica[8,9]
Óbito	0,07-0,2%	0,6-1,5%
Infarto agudo do miocárdio	0,06-0,25%	0,7-3,2%
Acidente vascular cerebral	0,03-0,07%	0,3%
Hematoma	1-5%	–
Trombose arterial	0,5%	–
Pseudoaneurisma	0,02%	
Tromboflebite	0,01%	
Complicação vascular com necessidade de intervenção	0,5%	–
Arritmias	0,4-0,5%	–
Reação ao contraste		
Náusea e vômitos	3-15%	
Prurido e urticária	1-3%	
Choque anafilactoide	0,04-0,2%	

Tabela 2. Fatores de risco para nefropatia induzida por contraste[11]

Relacionado ao paciente	Razão de risco (IC 95%)
Insuficiência renal prévia	
Creatinina 1,2-1,9 mg/dL	2,42 (1,54-3,79)
Creatinina 2,0-2,9 mg/dL	7,37 (4,78-11,39)
Creatinina > 3,0 mg/dL	12,82 (8,01-20,54)
Diabete melito	5,47 (1,4-21,32)
Idade (por ano)	1,02 (1,01-1,03)
Insuficiência cardíaca	1,53 (1,21-2,10)
Hipertensão	1,20 (1,06-1,36)
Hipovolemia	1,19 (0,72-1,95)
Infarto agudo do miocárdio	1,85 (1,31-2,63)
Uso de balão intra-aórtico	1,94 (1,08-3,49)
Outro	
Uso de contraste de baixa osmolaridade *versus* alta osmolaridade	0,50 (0,36-0,68)
Volume de contraste (a cada 100 mL)	1,12 (1,02-1,23)

fropatia induzida por contraste baseada nas características clínicas dos pacientes. Os pacientes devem chegar no laboratório de cateterismo com medida recente da função renal. Pacientes com vários fatores de risco para nefropatia induzida por contraste (Tabela 2) e quando se julgar necessário, os pacientes devem ser internados para hidratação com solução fisiológica 12 a 24 horas antes do procedimento. Nesses pacientes deve-se usar o mínimo de contraste, prescindir da ventriculografia e preferir uso de contrastes não iônicos de baixa ou iso-osmolaridade[10,11]. Não há benefício no uso de n-acetilcisteína[12].

Em geral, se o paciente não tem história de sangramento e não faz uso de anticoagulantes, não são necessários exames para avaliação da coagulação ou plaquetas. Devem ser suspensas antes do exame a metformina (24 a 48 horas antes) e medicações anticoagulantes (Tabela 3)[13]. Se o paciente tiver revascularização cirúrgica prévia, o envio do relato cirúrgico é fundamental para redução do tempo de exame e do volume de contraste utilizado.

Anti-histamínicos e corticoides podem ser usados para reduzir o risco de ocorrência de reação alérgica em paciente com história prévia. Os anti-histamínicos devem ser usados imediatamente antes da infusão de contraste[15]. Além disso, dois estudos demonstraram redução de reações anafilactoides com uso de 32 mg de metilprednisolona em duas doses, sendo a primeira pelo menos 6 horas antes do procedimento[16,17].

Pressões intracardíacas

O cateterismo permite a determinação da pressão das câmaras cardíacas e vasos e sua relação com o ciclo cardíaco. Didaticamente, o ciclo cardíaco inicia-se com a onda P no ECG, que sinaliza o início da contração atrial e corresponde à onda a na manometria (Figura 1). A onda a pode ser visibilizada tanto nos átrios quanto nos ventrículos. No ventrículo esquerdo (VE), a pressão ao final da onda a é co-

Tabela 3. Intervalo sem medicação para reversão de anticoagulação de acordo com a função renal[14]

Anticoagulante	*Clearance* de creatinina	Intervalo sem medicação (dias)
Varfarina*		5
Apixaban	> 30	2
	15-30	4
Dabigatrana	> 50	2
	30-50	4
	15-30	6
Rivaroxabana	> 30	2
	15-30	4

* Sugere-se solicitar o tempo de protrombina no dia do exame.

nhecida como a pressão diastólica final e é simultânea ao pico da onda R do eletrocardiograma. A onda a é relacionada à complacência do VE e função diastólica. A diminuição da complacência do VE pode provocar o aumento da onda a e da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo.

A diástole atrial é detectada na curva pressórica atrial como a descendente x. Na sequência, o complexo QRS sinaliza a contração ventricular e observa-se na manometria aumento importante da pressão dos ventrículos. Enquanto permanece abaixo da pressão aórtica, trata-se do período de contração isovolumétrica. No instante em que ultrapassa a pressão aórtica, a válvula se abre e começa a ejeção sistólica. Esta dura até a pressão ventricular reduzir abaixo da pressão aórtica, coincidente com a repolarização cardíaca sinalizada pela onda T do eletrocardiograma. A valva aórtica se fecha, determinando a incisura dicrótica na curva de pressão aórtica. A valva mitral, por sua vez, se abre quando a pressão ventricular se reduz abaixo da pressão do átrio esquerdo.

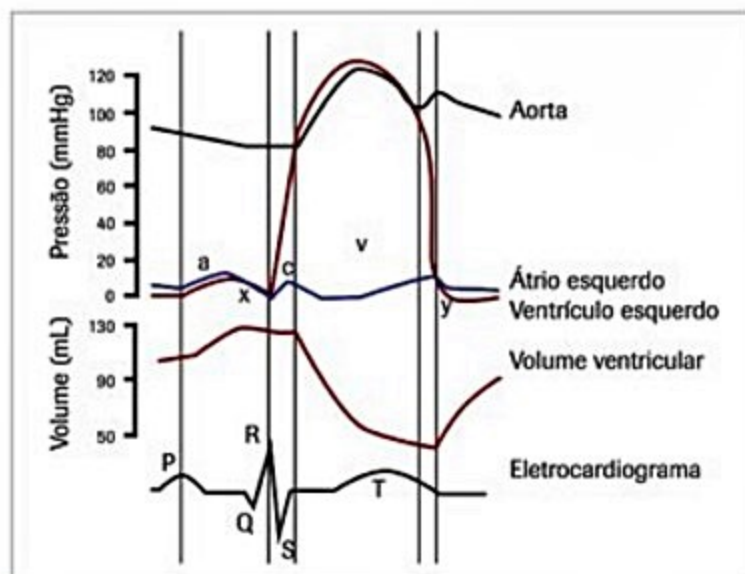



Figura 1. Diagrama de Wiggers do ciclo cardíaco.

Durante a contração ventricular, os átrios recebem o retorno venoso e não podem dar vazão a esse volume, já que as válvulas atrioventriculares estão fechadas até o final da sístole. Isso é visibilizado na manometria pela onda v. A onda v termina no ponto em que as valvas mitral e tricúspide se abrem. Nesse ponto, a redução de pressão atrial na curva de manometria é conhecida como descendente y. A maior parte do volume recebido pelos ventrículos ocorre nesse ponto. Quanto maior a complacência atrial, menor a variação de pressão com o mesmo volume, portanto isso se expressa com ondas a e v menores e vice-versa. O ciclo se reinicia com a onda P do eletrocardiograma.

Cineangiocoronariografia

As coronárias formam uma estrutura tridimensional que é visibilizada por sua projeção bidimensional em detector plano ou intensificador de imagens. Portanto, ocorre sobreposição de estruturas, dificuldade para visibilizar elementos excêntricos e alteração da percepção do comprimento de segmentos. Quanto mais perpendicular o segmento avaliado ao plano da projeção, mais curto esse segmento se projetará. Para superar essas dificuldades, são realizadas múltiplas projeções que permitem separação das estruturas, detecção de elementos excêntricos em projeções ortogonais e alinhamento da projeção com cada segmento coronário.

A coronariografia permite a avaliação de cada coronária e seus ramos, identificando importância, tortuosidade, angulações, calcificações, fístulas, lesões obstrutivas, oclusão e circulação colateral. As lesões obstrutivas são classificadas quanto ao seu comprimento, morfologia, excentricidade, gravidade e presença de trombo. Lesões obstrutivas maiores que 70% do diâmetro são consideradas hemodinamicamente significativas (i. e., impedem o recebimento adequado de fluxo sanguíneo em todo momento ou ao menos durante o esforço). A determinação precisa da gravidade de uma lesão permanece um desafio nas lesões intermediárias. Pode-se lançar mão da correlação com a clínica, com outros exames que demonstram isquemia ou então de métodos adicionais durante o próprio cateterismo. Trata-se da reserva de fluxo fracionada (FFR) e da razão livre de ondas instantânea (iFR)[18,19]. Esses métodos se baseiam na transdução da pressão coronária antes e depois de uma lesão obstrutiva e podem determinar a significância hemodinâmica de uma lesão e, portanto, a necessidade de tratamento. Na Figura 2 estão exemplificadas algumas projeções de uma coronariografia normal.

Ventriculografia

A ventriculografia esquerda define a anatomia e função do ventrículo esquerdo. Permite detectar insuficiência mitral, comunicações interventriculares (CIV) e cardiomiopatia hipertrófica. É importante salientar que, analogamente, a coronariografia é uma visibilização bidimensional de uma estrutura tridimensional. A projeção em OAD (Figura 3) com 30° retira a sobreposição do ventrículo com a coluna vertebral e permite a visibilização das paredes anterior, apical e inferior. Em geral, a estimativa de função ventricular é realizada visualmente[20,21].

Aortografia

A injeção de contraste na aorta ascendente permite a visibilização da anatomia da raiz da aorta e do aparato valvar, semiquantificação de insuficiência aórtica[22], inves-

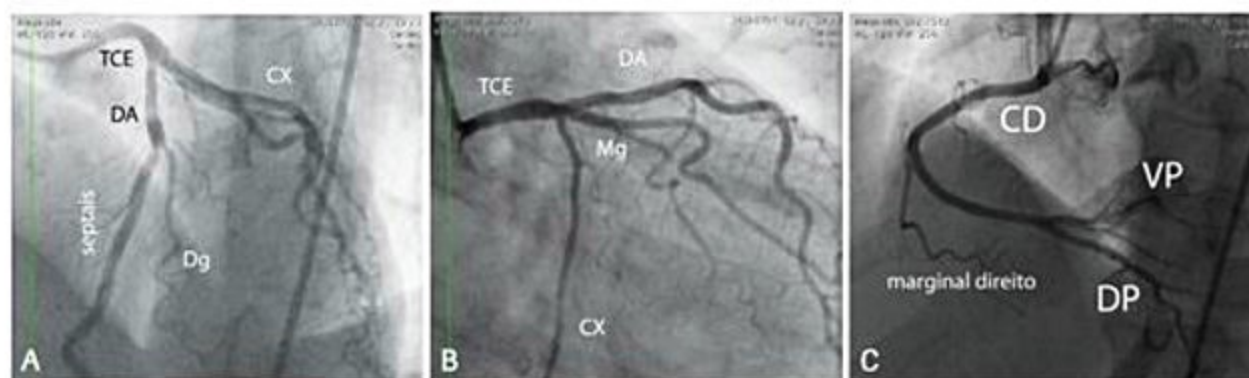



Figura 2. Coronariografia normal. A: Coronária esquerda, projeção posteroanterior cranial. B: Coronária esquerda, projeção oblíqua anterior direita caudal. C: Coronária direita – projeção oblíqua anterior esquerda cranial.

CD: coronária direita; Cx: circunflexa; DA: descendente anterior; Dg: ramo diagonal; DP: ramo descendente posterior; Mg: ramo marginal esquerdo; TCE: tronco de coronária esquerda; VP: ramo ventricular posterior.

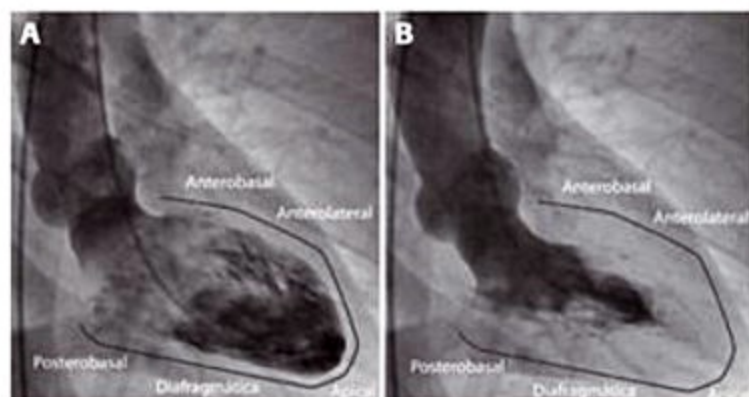



Figura 3. Ventriculografia esquerda em projeção oblíqua anterior direita em diástole (A) e sístole (B) mostrando contração dos segmentos anterobasal, anterolateral, apical, diafragmático e posterobasal.

tigação de aneurisma de aorta, anormalidades congênitas, como coarctação de aorta e duto arterial patente, e identificação da origem de enxertos venosos. É realizada na projeção OAE, que possibilita a visibilização da aorta ascendente, do arco e da aorta descendente sem sobreposição além da origem dos grandes vasos. A injeção de contraste na aorta permite a detecção de dissecção de aorta e seu ponto de origem.

Considerações finais

O cateterismo cardíaco é o exame padrão ouro para diagnóstico e tratamento de doenças coronárias e cardíacas. As indicações do cateterismo esquerdo incluem pacientes em vigência de síndromes coronárias agudas, aqueles com alta probabilidade pré-teste de doença coronária, como complementação de avaliação para cirurgia cardíaca valvar, assim como aqueles com discordância entre exames e a clínica. O cateterismo cardíaco direito, por sua vez, é indicado na investigação de cardiopatias congênitas, hipertensão pulmonar, *shunts* intracardíacos e doença pericárdica.

O cateterismo cardíaco possui riscos inerentes ao procedimento, como alergia ao contraste, sangramento, lesões vasculares, acidente vascular encefálico, infarto miocárdico e morte. O risco depende em grande parte das características basais do paciente, do quadro clínico apresentado e da urgência do exame. Medidas para redução do risco devem ser tomadas na maioria dos casos em que não há urgência. O preparo do paciente inclui identificação de fatores de risco para insuficiência renal, suspensão de medicações anticoagulantes e da metformina. O paciente com risco de insuficiência renal deve ser internado previamente ao exame para preparo adequado. Pacientes com história prévia de alergia ao contraste deverão receber tratamento específico nos dias que antecedem o exame.

Define-se no exame anatomia das coronárias, presença de lesões obstrutivas, tortuosidades, calcificações e colaterais. Além disso, é possível obter o registro das pressões intracardíacas durante o ciclo cardíaco, o que ajuda na identificação de doenças valvares e ventriculares. No cateterismo direito, pode-se registrar as pressões das câmaras direitas e sua saturação de oxigênio, além da medida do débito cardíaco, o que permite o diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar e etiologias possíveis, *shunts* intracardíacos e doenças valvares.

Referências bibliográficas

1. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, Stone GW, Thomson LE, Friedman JD, et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. European Heart Journal. 2011;32:1012-24.
2. Mearns BM. Coronary artery disease: Ischemia and treatment choice. Nature reviews. Cardiology. 2011;8:121.
3. Johnson LW, Lozner EC, Johnson S, Krone R, Pichard AD, Vetrovec GW, et al. Coronary arteriography 1984-1987: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. I. Results and complications. Catheterization and cardiovascular diagnosis. 1989;17:5-10.
4. Davis K, Kennedy JW, Kemp HG Jr., Judkins MP, Gosselin AJ, Killip T. Complications of coronary arteriography from the Collaborative Study of Coronary Artery Surgery (CASS). Circulation. 1979;59:1105-12.
5. West R, Ellis G, Brooks N, Joint Audit Committee of the British Cardiac Society, Royal College of Physicians of London. Complications of diagnostic cardiac catheterisation: results from a confidential inquiry into cardiac catheter complications. Heart. 2006;92:810-4.
6. Lange RA, Hillis LD. Cardiology patient pages. Diagnostic cardiac catheterization. Circulation. 2003;107:e111-3.
7. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. Radiology. 1990;175:621-8.
8. Wolfe MW, Roubin GS, Schweiger M, Isner JM, Ferguson JJ, Cannon AD, et al. Length of hospital stay and complications after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clinical and procedural predictors. Heparin Registry Investigators. Circulation. 1995;92:311-9.
9. Stathopoulos I, Jimenez M, Panagopoulos G, Kwak EJ, Losquadro M, Cohen H, et al. The decline in PCI complication rate: 2003-2006 versus 1999-2002. Hellenike Kardiologike Epitheorese. 2009;50:379-87.
10. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, Bakal CW, Haramati N, Friedman AC, et al. Radiocontrast-associated renal dysfunction: a comparison of lower-osmolality and conventional high-osmolality contrast media. AJR American Journal of Roentgenology. 1991;157:59-65.
11. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. Journal de l'Association Medicale Sanadienne. 2005;172:1461-71.
12. Investigators ACT. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy Trial (ACT). Circulation. 2011;124:1250-9.
13. Mattos LA, Lemos Neto PA, Rassi Jr. A, Marin-Neto JA, Sousa AGMR, Devito FS, et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia – intervenção coronária percutânea e métodos adjuntos diagnósticos em cardiologia intervencionista (II edição – 2008). Arq Bras Cardiol. 2008;91:1-58.
14. Gonsalves WI, Pruthi RK, Patnaik MM. The new oral anticoagulants in clinical practice. Mayo Clinic Proceedings. 2013;88:495-511.
15. Delaney A, Carter A, Fisher M. The prevention of anaphylactoid reactions to iodinated radiological contrast media: a systematic review. BMC Medical Imaging. 2006;6:2.
16. Lasser EC, Berry CC, Talner LB, Santini LC, Lang EK, Gerber FH, Stolberg HO. Pretreatment with corticosteroids to alleviate reactions to intravenous contrast material. The New England Journal of Medicine. 1987;317:845-9.
17. Lasser EC, Berry CC, Mishkin MM, Williamson B, Zheutlin N, Silverman JM. Pretreatment with corticosteroids to prevent adverse reactions to nonionic contrast media. AJR American Journal of Roentgenology. 1994;162:523-6.
18. Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P, Peels K, Bracke FA, Bonnier HJ, et al. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. Circulation. 1995;92:3183-93.
19. Sen S, Escaned J, Malik IS, Mikhail GW, Foale RA, Mila R, et al. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. Journal of the American College of Cardiology. 2012;59:1392-402.
20. Ricciardi MJ, Beohar N, Davidson CJ. Cardiac catheterization and coronary angiography. In: Rosendor C (ed.). Essential cardiology Totowa. New Jersey: Humana Press; 2005. p. 197-220.
21. Kern MJ, Patel P. Angiographic data. In: Kern MJ, ed. The cardiac catheterization handbook. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. p. 145-218.
22. Cohn LH, Mason DT, Ross J, Jr., Morrow AG, Braunwald E. Preoperative assessment of aortic regurgitation in patients with mitral valve disease. The American Journal of Cardiology. 1967;19:177-82.

Fatores de Risco para Doença Cardiovascular

15

Ana Paula Marte
Lucas Colombo Godoy
Raul D. Santos

SUMÁRIO

Introdução

Ao longo da última década, a doença cardiovascular consolidou-se como a causa mais importante de morte na maior parte do mundo. O crescimento e o envelhecimento da população mundial contribuíram em muito para esse impacto em mortalidade, de forma que, em 2013, mais de um terço das mortes ao redor do globo foram atribuídas à doença cardiovascular, notadamente a um de seus três componentes principais: doença coronária, acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico e hemorrágico[1]. No Brasil, nas últimas décadas observou-se um declínio em taxas de mortalidade secundárias a doença coronária e AVC; entretanto, em 2012, essas doenças foram, respectivamente, a primeira e a terceira causa mais comum de morte prematura no país (em menores de 70 anos)[2]. Em 2009, as mesmas doenças foram responsáveis por cerca de 20% de todas as mortes em indivíduos acima de 30 anos, e das 962, 931 mortes foram registradas em indivíduos com mais de 30 anos. A doença coronária foi causa de 95.449 mortes, enquanto as doenças cerebrovasculares responderam por 97.860 das mortes naquele ano[3].

No início da década de 1930, dados epidemiológicos já apontavam para o caráter epidêmico da doença cardiovascular, que, em 1949, despontava como a causa mais frequente de mortalidade nos Estados Unidos, responsável por metade de todas as mortes[4]. O Serviço Público de Saúde Americano decidiu explorar o problema para identificar quais condições estariam interferindo ou mesmo acelerando o processo aterosclerótico. Surgia, assim, um novo conceito de estudo epidemiológico, por meio da avaliação observacional, prospectiva e em longo prazo dos fatores que poderiam promover a doença cardiovascular, em uma amostra representativa da população[4].

Nessa época, foi concebido o estudo de Framingham, que trouxe à tona o conhecimento dos fatores de risco, termo introduzido pelo próprio estudo, o qual estimulou o interesse pela cardiologia preventiva. O termo fator de risco é definido como uma característica em um indivíduo ou em uma população, presente ao longo da vida, e que está associada a risco aumentado para o desenvolvimento de determinada doença. Os fatores de risco podem ser adquiridos (tabagismo), de caráter hereditário (dislipidemias genéticas) ou um parâmetro laboratorial (colesterol). Para um fator de risco ter uma relação causal com a doença, deve estar presente antes do início da doença e ter plausibilidade biológica[5].

A identificação dos fatores de risco maiores, promulgados pelo estudo de Framingham e corroborados por outros investigadores, encorajaram as iniciativas das campanhas de saúde pública contra o tabagismo nos anos de 1960, a hipertensão arterial na década de 1970 e a hipercolesterolemia nos anos de 1980[6].

Ao longo de décadas, os esforços no controle da epidemia da doença aterosclerótica resultaram em progressos na área da prevenção cardiovascular. De 1960 a 1980, a mortalidade por doença arterial coronária (DAC) e AVC declinou substancialmente[7]. Esse avanço abrangeu ho-

mens e mulheres de vários grupos étnicos e socioeconômicos[7]. Em contrapartida, em 1990, a taxa de redução da mortalidade cardiovascular ficou bem mais lenta, e o declínio da mortalidade por AVC cessou[8]. Esse cenário desfavorável surgiu a despeito do desenvolvimento de novas drogas para o tratamento clínico de pacientes com DAC ou com múltiplos fatores de risco (estatinas, anti-hipertensivos, antitrombóticos, agentes trombolíticos), bem como dos avanços na cardiologia intervencionista (revascularização do miocárdio, angioplastia coronária etc.). Os estudos randomizados demonstraram que tais intervenções melhoravam o prognóstico dos pacientes com doença coronária, e foram utilizadas amplamente na prática clínica. A cardiologia intervencionista se transformou em uma subespecialidade, e essa tecnologia tem sido aplicada na prevenção secundária.

Mesmo com todo esse progresso, eventos isquêmicos agudos, incluindo a morte súbita, como primeira manifestação de doença coronária, continuam a ser um problema frequente, que resiste ao avanço tecnológico, sendo responsável por cerca da metade das apresentações iniciais de DAC[8]. Invariavelmente, nos pacientes de alto risco e de prevenção secundária, isto é, aqueles que já sofreram um evento vascular, a mortalidade e a morbidade ainda permanecem elevadas, apesar dos benefícios dos novos tratamentos. O problema não está nas intervenções medicamentosas ou não medicamentosas, todas elas consideradas avanços terapêuticos irrefutáveis. O problema reside na fisiopatologia e nos fatores causais (fatores de risco) que envolvem a doença de base, ou seja, a aterosclerose grave. Mesmo para os pacientes sem evidência clínica de DAC, não é possível, ao longo de décadas, reverter plenamente os efeitos da hipertensão arterial, da dislipidemia, das dietas ricas em gorduras e dos outros fatores de risco sobre o sistema cardiovascular. Além disso, os efeitos do tabagismo, do sedentarismo, do diabete ou da obesidade podem ser revertidos apenas de forma parcial. Essas intervenções, dada a fisiopatologia da doença, são limitadas, de pequena magnitude e, muitas vezes, utilizadas tardiamente, o que interfere de modo direto nos resultados.

Dessa forma, as estratégias fundamentais de prevenção cardiovascular aprendidas ao longo desses 30 anos, as quais englobam a detecção e o controle precoce dos fatores de risco na prevenção primária da doença cardiovascular, não devem ser esquecidas. Quanto mais precocemente forem detectados e tratados os fatores de risco, maior será o benefício para o paciente.

Fatores de risco para doença cardiovascular

Dislipidemias

Existe uma relação direta entre os níveis de colesterol total ou de LDL-c e o risco de doença cardiovascular. O The Seven Countries Study observou que, entre populações, quanto maior o nível de colesterol total, maior a prevalência de doença cardiovascular[9]. O ensaio clínico observacional MRFIT, que contemplou uma amostra considerável de homens de meia-idade, demonstrou uma relação curvilínea entre os valores de colesterol total e o risco de doença coronária[10]. Correlação semelhante foi observada no estudo de Framingham, em homens e mulheres, em que o risco de doença cardiovascular foi observado não só com o aumento do colesterol total, mas também com valores aumentados de LDL-c[11]. Somado a isso, o estudo de Framingham observou que a relação do colesterol total com o risco de doença coronária está amplificada, em função do número dos outros fatores de risco presentes.

A partir dessas perspectivas epidemiológicas, os estudos de intervenção farmacológica em pacientes de prevenção primária e secundária documentaram o benefício da redução do colesterol total e LDL-c na prevenção de eventos cardiovasculares[12].

O HDL-c é uma lipoproteína que apresenta algumas funções, como o transporte reverso do colesterol, que conferem um caráter protetor contra DAC. O HDL-c também é antioxidante e pró-fibrinolítico, além de participar do metabolismo dos triglicérides[13]. A relação inversa entre os níveis de HDL-c e o risco de DAC está bem documentada. O estudo de Framingham observou, em homens e mulheres, após 12 anos, um risco maior de infarto naqueles com níveis de HDL-c reduzido, quando comparados aos pacientes com HDL-c elevado[10]. Mesmo para aqueles com colesterol total < 200 mg/dL, o risco de IAM foi maior com o HDL-c baixo. Os primeiros ensaios clínicos nos anos 1960 e 1970 visando à redução de eventos cardiovasculares com o aumento do HDL com ácido nicotínico (Coronary Drug Project) evidenciaram uma redução tardia em mortalidade geral com o uso da medicação[14]. Contudo, estudos conduzidos posteriormente, já na era das estatinas, como o AIM-HIGH e o HPS2-THRIVE, não evidenciaram benefício na redução de eventos cardiovasculares, dado também confirmado em metanálise recentemente publicada[15-17].

A relação entre os níveis de triglicérides e o risco elevado de DAC é controversa. O estudo de Framingham demonstrou que o aumento dos triglicérides estava associado a um risco elevado de DAC entre mulheres; o *Copenhagem Male Study* encontrou a mesma correlação em homens[18]. Em contrapartida, o *Lipid Research Clinics Follow-up Study* não demonstrou relação independente dos triglicérides e mortalidade por DAC, exceto em pacientes jovens com HDL-c baixo e LDL-c elevado[19]. Uma revisão sistemática recente baseada em 61 estudos observacionais mostrou que, quando comparados com níveis de triglicérides entre 90 e 149 mg/dL, níveis aumentados de triglicérides estiveram associados a aumento de prevalência de doença cardiovascular em 12 estudos e aumento de mortalidade geral em 14 estudos, inclusive com tendência a aumento linear de ambos os riscos em alguns estudos[20].

Quando é necessário determinar o perfil lipídico, a fração LDL-c é avaliada utilizando-se a fórmula de Friedewald[21]: LDL-c = CT – HDL-c – triglicérides/5.

O LDL-c é calculado indiretamente, a partir das dosagens, no jejum, do colesterol total, do HDL-c e dos triglicérides. Essa fórmula é válida para concentrações plasmáticas de triglicérides < 400 mg/dL, pois, acima desses valores, observam-se interferências com os níveis plasmáticos de LDL-c, em que os valores de LDL-c são subestimados[22].

Na impossibilidade de se utilizar a fórmula de Friedwald, procede-se à mensuração direta dos valores plasmáticos de LDL-c. Outra ferramenta derivada do perfil lipídico, principalmente em indivíduos com valores de triglicérides > 200 mg/dL, é o colesterol não HDL (colesterol total – HDL-c). Este indica o colesterol dentro das lipoproteínas aterogênicas (VLDL e LDL). O *Women's Health Study* demonstrou que o colesterol não HDL é um marcador independente de risco de eventos cardiovasculares[23].

Na Tabela 1 estão os valores de referência do perfil lipídico em adultos com mais de 20 anos de idade, segundo a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose[24].

As dislipidemias são classificadas em[24]:

- Hipercolesterolemia isolada: elevação isolada do LDL-c ≥ 160 mg/dL.
- Hipertrigliceridemia isolada: elevação isolada dos triglicérides ≥ 150 mg/dL (essa condição reflete o aumento do número e/ou do volume de partículas ricas em triglicérides, como VLDL, IDL e quilomícrons).
- Hiperlipidemia mista: LDL-c ≥ 160 mg/dL e triglicérides ≥ 150 mg/dL.
- HDL-c baixo: HDL-C < 40 mg/dL em homens ou HDL-C < 50 mg/dL em mulheres, de maneira isolada ou associada às formas anteriores de dislipidemias.

As hipercolesterolemias e hipertrigliceridemias são consideradas graves quando os valores do LDL-c e dos triglicérides estão acima de 190 mg/dL e 500 mg/dL, respectivamente.

Muitas vezes, as dislipidemias se originam de uma associação de distúrbios genéticos a fatores ambientais, como dieta inadequada, excesso de peso e obesidade. Em outros casos, têm origem genética bem determinada, como na hipercolesterolemia familiar. As dislipidemias também podem ser secundárias a doenças como diabete melito, hipotireoidismo, síndrome nefrótica e Cushing, ou a medicamentos como diuréticos, betabloqueadores e inibidores de protease[24].

Uma vez diagnosticada a dislipidemia e sua causa, é necessária a estratificação de risco para eventos clínicos. O risco de pancreatite aumenta quando os triglicérides estão acima de 500 mg/dL, sendo considerado elevado se > 1.000 mg/dL[24]. O risco relativo de doença arterial coronária (DAC) é proporcional aos valores de LDL-c, aumentando quando acima 100 mg/dL e principalmente > 160 mg/dL. Entretanto, o risco absoluto de eventos (risco real na população) depende do conjunto de fatores de risco para a aterosclerose.

Tabela 1. Valores referenciais do perfil lipídico para adultos maiores de 20 anos

Lípides	Valores (mg/dL)	Categoria
CT	< 200	Desejável
	200-239	Limítrofe
	≥ 240	Alto
LDL-C	< 100	Ótimo
	100-129	Desejável
	130-159	Limítrofe
	160-189	Alto
	≥ 190	Muito alto
HDL-C	> 60	Desejável
	< 40	Baixo
TG	< 150	Desejável
	150-200	Limítrofe
	200-499	Alto
	≥ 500	Muito alto
Colesterol não HDL	< 130	Ótimo
	130-159	Desejável
	160-189	Alto
	≥ 190	Muito alto

Fonte: Xavier, 2013[24].

Tabagismo

O tabagismo constitui o fator de risco modificável mais importante para a ocorrência de DAC e é a principal causa de mortalidade nos Estados Unidos, com 440.000 mortes por ano[25]. No Brasil, dados do Ministério da Saúde mostram uma queda na prevalência de tabagismo nos últimos anos na população brasileira. Enquanto em 1989 a prevalência estimada de tabagistas com mais de 18 anos era de 34,8%, em 2013 este número foi avaliado em 14,7%, uma redução maior que 50%[26]. O impacto do tabagismo tem especial importância nos países em desenvolvimento, já que meio bilhão de indivíduos morrerão em consequência das complicações do uso crônico do tabaco[27]. Mesmo o fumo passivo é um fator de risco para DAC[28].

Em 1950, surgiram os primeiros estudos que demonstraram a associação entre o cigarro e a doença coronária. Ensaios clínicos prospectivos, realizados posteriormente, observaram que o consumo de 20 ou mais cigarros por dia aumentava o risco de DAC em duas ou três vezes[29]. Além da maior prevalência de IAM, o tabagismo se correlaciona diretamente com aumento das taxas de morte súbita, aneurisma, doença vascular periférica e acidente vascular cerebral[30].

Os efeitos do tabagismo em desencadear ou acelerar o processo de aterogênese incluem disfunção endotelial, aumento da oxidação da partícula de LDL, aumento da atividade inflamatória e dos fatores pró-trombóticos[31,32].

A descontinuidade do hábito de fumar constitui medida fundamental na prevenção cardiovascular. Em uma revisão, indivíduos que pararam de fumar reduziram o risco de DAC em 36%, quando comparados a indivíduos que permaneceram fumando[33]. Em razão das dificuldades relacionadas à interrupção do tabagismo, são necessárias não somente estratégias comportamentais, mas também medicamentosas, para o sucesso terapêutico.

Hipertensão arterial sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um fator de risco que atua de forma silenciosa e sua prevalência vem aumentando progressivamente, e em termos quantitativos de prevalência é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de doença cardiovascular prematura[34]. Estima-se que cerca de 76 milhões de norte-americanos acima dos 20 anos de idade sejam hipertensos e que apenas metade desses pacientes tenha seus níveis pressóricos adequadamente controlados[35]. Em nosso país, inquéritos populacionais nas últimas duas décadas apontaram uma prevalência de HAS acima de 30%[36], sendo o diagnóstico de HAS mais frequente com o aumento da idade e no sexo masculino.

A maioria dos estudos epidemiológicos reconhece a importância da pressão sistólica e diastólica no risco cardiovascular. A hipertensão sistólica isolada é tão ou mais importante que o aumento da pressão diastólica, em relação aos riscos de mortalidade e AVC[37].

No estudo de Framingham, mesmo os níveis pressóricos considerados quase normais (pressão sistólica entre 130 e 139 mmHg e diastólica entre 85 e 89 mmHg) resultaram em aumento de duas vezes no risco cardiovascular, comparados a valores menores. Esse mesmo estudo evidenciou que o primeiro evento cardiovascular observado após a instalação da hipertensão em um indivíduo é a ocorrência de AVC em mulheres e doença arterial coronária em homens. Apesar de os registros ambulatoriais classificarem como normais os pacientes com "hipertensão do avental branco", dados indicam que a hipertensão ambulatorial isolada em pacientes normotensos se correlaciona fortemente com morbidade cardiovascular[38].

Os valores definidos como hipertensão ou pré-hipertensão, bem como os alvos pressóricos almejados durante o tratamento da hipertensão, são assuntos controversos entre as diretrizes e recomendações de diversas sociedades ao redor do mundo. Os valores preconizados pelas VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão estão apresentados nas Tabelas 2 e 3.

Reduções de pequena magnitude (4 ou 5 mmHg) nos níveis pressóricos acompanharam-se de diminuições importantes no risco de AVC, mortalidade cardiovascular, DAC e ICC em pacientes idosos e em diabéticos com doença arterial periférica[39]. Em análise de 354 estudos randomizados, regimes de múltiplas drogas em baixas doses reduziram a pressão sistólica em 20 mmHg e a pressão diastólica em 11 mmHg, efeitos estes que diminuíram as incidências de AVC em 63% e de DAC em 43%[40].

Tabela 2. Classifcação da pressão arterial de acordo com a medida casual no consultório (> 18 anos), segundo as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão

Classificação	Pressão sistólica (mmHg)	Pressão diastólica (mmHg)
Ótima	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Limítrofe	130–139	85–89
Hipertensão estágio 1	140–159	90–99
Hipertensão estágio 2	160–179	100–109
Hipertensão estágio 3	≥ 180	≥ 110
Hipertensão sistólica isolada	≥ 140	< 90

Quando as pressões sistólica e diastólica situam-se em categorias diferentes, a maior deve ser utilizada para classificação da pressão arterial.

Fonte: Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2010[36].

Tabela 3. Metas a serem atingidas em conformidade com as características individuais, segundo as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão

Categoria	Considerar
Hipertensos estágios 1 e 2 com risco cardiovascular baixo e médio	< 140/90 mmHg
Hipertensos e comportamento limítrofe com risco cardiovascular alto e muito alto, ou com 3 ou mais fatores de risco, DM, SM ou LOA	130/80 mmHg
Hipertensos com insufciência renal com proteinúria > 1,0 g/L	

A avaliação de risco cardiovascular pode ser feita por diversas ferramentas, como será abordado mais adiante neste texto. Especificamente para a aplicação das recomendações desta tabela, recomenda-se o uso do algoritmo de avaliação de risco cardiovascular presente no texto das VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (e não o que consta no texto deste capítulo).

DM: diabetes melito; SM: síndrome metabólica; LOA: lesões em órgãos-alvo.
Fonte: Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2010[36].

Diabete melito

Estima-se que cerca de 8,4% da população norte-americana seja acometida atualmente pelo diabete melito[41]. No Brasil, estudo realizado em 1987 pelo Ministério da Saúde, Sociedade Brasileira de Diabetes e CNPq demonstrou prevalência de 7,6% de diabete na população de 30 a 69 anos de idade[42]; contudo, dados mais recentes apontam valores possivelmente aumentados de

prevalência, como 15% em estudo em Ribeirão Preto (interior de São Paulo)[43]. Em 2013, estimou-se que existiriam quase 12 milhões de indivíduos afetados pelo diabete no país, na faixa etária de 20 a 79 anos[44].

Pacientes com diabete apresentam 2 a 8 vezes mais risco de eventos cardiovasculares, e três quartos de todas as mortes entre diabéticos resultam de DAC[45]. O risco cardiovascular se inicia antes do diagnóstico clínico de diabete. O Nurses Health Study observou que, em mulheres que desenvolveram diabete tipo 2 durante o acompanhamento, o risco relativo de IAM já era três vezes maior antes do diagnóstico de diabete, e a taxa de eventos cardiovasculares foi tão elevada quanto a encontrada em pacientes com diagnóstico de diabete, na entrada do estudo[46]. Isso reflete a progressão da doença nos estágios de diabete, como na síndrome metabólica e na resistência à insulina[47].

Os pacientes diabéticos têm uma extensa carga de placa aterosclerótica, tanto nas artérias de maior calibre quanto na microcirculação. O percentual de complicações ateroscleróticas é elevado, tanto na prevenção primária quanto após intervenções coronárias. Além das complicações metabólicas e microvasculares, a hiperglicemia causa acúmulo dos produtos finais de glicação, que irão se depositar nos vasos, provocando dano vascular[48]. A nefropatia diabética, detectada pela microalbuminúria, acelera esse processo. Nos diabéticos não insulino-dependentes, a microalbuminúria é um marcador da mortalidade cardiovascular e por todas as causas[49]. É importante enfatizar o papel potencializador para a aterosclerose dos fatores de risco da síndrome metabólica (dislipidemias, obesidade visceral, hipertensão arterial, inflamação e estado pró-trombótico) que acompanham mais de 90% dos indivíduos diabéticos tipo 2. Em relação aos diabéticos tipo 1, o risco de eventos cardiovasculares passa a ser significativo após os 40 anos de idade, quando geralmente a nefropatia diabética e suas complicações estão instaladas.

Atualmente, segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes para o biênio de 2014-2015, são três os critérios aceitos para o diagnóstico de diabetes melito com utilização da glicemia[44]:

- sintomas de poliúria, polidipsia e perda ponderal acrescidos de glicemia casual (ou seja, aquela realizada a qualquer hora do dia, independentemente do horário das refeições) > 200 mg/dL;
- glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL, idealmente repetida e confirmada em duas dosagens em dias diferentes;
- glicemia de 2 horas pós-sobrecarga de 75 g de glicose > 200 mg/dL.

De acordo com recomendações recentes da American Diabetes Association (ADA) e da Organização Mundial da Saúde, níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) > 6,5% também são compatíveis com o diagnóstico de diabete melito, devendo também ser confirmados em duas dosagens. A diretriz brasileira, entretanto, aponta que para a utilização desse critério na prática clínica mais estudos são ainda necessários[44].

Além dos pacientes com diabete melito estabelecido, há bastante evidência na literatura de que indivíduos com glicemia de jejum alterada (ou seja, entre valores de 100 e 125 mg/dL) e/ou aumento dos valores de glicose pós-prandial e/ou mesmo níveis mais elevados de hemoglobina glicada também estão sob maior risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares[50-52].

Obesidade

Obesidade é um problema de saúde pública em todo o mundo, dada a sua alta prevalência e o impacto como fator de risco para eventos cardiovasculares. O índice de massa corpórea (IMC) é o indicador mais prático para definir obesidade, sendo calculado pelo coeficiente do peso corporal (em kg) sobre o quadrado da estatura (em metros). Apesar de não ser universalmente constante, em geral define-se sobrepeso como IMC entre 25 e 29,9 kg/m² e obesidade como IMC maior que 30 kg/m². Estima-se que a prevalência de obesidade na população norte-americana maior que 20 anos de idade seja de 34%[53]. No Brasil, de acordo com dados do Vigitel Brasil 2014 (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico), a prevalência estimada de sobrepeso na população maior de 18 anos de idade foi de 52,5%, sendo maior entre homens (56,5%) do que entre mulheres (49,1%). No mesmo estudo, a prevalência de obesidade foi de 17,9%, sem diferença entre os gêneros[54].

O excesso de peso associado ao acúmulo de gordura na região abdominal, obesidade denominada do tipo central ou androgênica, está associado a um maior risco de doença aterosclerótica[55]. Geralmente, esses indivíduos apresentam dislipidemia (triglicérides elevados, HDL-c baixo, padrão tipo B da LDL, lipemia pós-prandial exacerbada), resistência à insulina, intolerância à glicose, hipertensão arterial, estado pró-trombótico e pró-inflamatório, o que caracteriza a chamada síndrome metabólica. Segundo o estudo de Framingham[56], portadores dessa síndrome apresentam três vezes mais chance de aterosclerose e nove vezes mais chance de diabete tipo 2. A definição mais apropriada para a síndrome metabólica e, sobretudo, a utilidade de se realizar tal diagnóstico, visto que o tratamento continua sendo a abordagem individual de cada um dos elementos que compõem a síndrome, continuam sendo motivos de debate na literatura (mais adiante neste texto, será apresentada tabela com os critérios diagnósticos atuais para síndrome metabólica).

A relação entre obesidade e risco cardiovascular já foi bastante debatida na literatura, de modo que hoje a American Heart Association e o documento da 27ª Conferência de Bethesda consideram a obesidade como fator de risco independente para doenças cardiovasculares. Ao olhar para a literatura, encontram-se diversos trabalhos que procuram melhor esclarecer essa relação e alguns resultados são divergentes[57]. Uma metanálise publicada em 2010, com cerca 1.400.000 pacientes, evidenciou associação entre sobrepeso e obesidade com mortalidade por todas as causas, com uma curva de formato em J (mortalidade maior para ambos os extremos de IMC)[58]. Em contrapartida, uma outra metanálise de dados individuais de 1.800.000 adultos

sem doença cardiovascular evidenciou que o aumento de IMC também esteve diretamente relacionado com aumento de doença coronária e AVC; contudo, ao se ajustar os dados para valores de pressão arterial, glicose e colesterol, a relação, apesar de continuar verdadeira, em muito reduzia o risco atribuível exclusivamente ao IMC (cerca de 46% do excesso de risco para doença coronária atribuível ao IMC foi por conta dos outros fatores analisados)[59].

Sedentarismo

A prevalência de sedentarismo em adultos de ambos os sexos no Brasil foi estimada em 64,1% pelos dados do Vigitel 2014, considerando a somatória dos indivíduos com "prática insuficiente de atividade física" (48,7%) e daqueles com "inatividade física" (15,4%)[54].

Há hoje uma grande quantidade de evidência científica disponível a partir de estudos epidemiológicos observacionais que suportam a existência de uma relação inversa entre prática de atividade física e doença coronária e cardiovascular. Por outro lado, o comportamento sedentário está associado a aumento de obesidade, síndrome metabólica e diabete tipo 2, todos estes relacionados a maior incidência de doença cardiovascular[60].

Fatores psicossociais

Fatores como depressão, estresse e ansiedade associam-se à presença de fatores de risco, como HAS, obesidade, tabagismo e sedentarismo, entre outros. A depressão associa-se também com hipercoagulabilidade e alterações do sistema nervoso simpático. Atualmente, os fatores psicossociais são considerados gatilhos para um evento agudo, ou seja, atuam sobre uma placa de ateroma já estabelecida. Eles devem ser pesquisados ativamente, pois não são detectados com facilidade em muitos indivíduos[61].

Dieta

Diversas associações entre alimentação e risco cardiovascular já foram sugeridas pela literatura, com graus variáveis de certeza entre cada associação. Algumas serão listadas a seguir:

- Dietas com alto índice glicêmico foram relacionadas a aumento de DAC em mulheres em duas metanálises[62,63].
- Dietas ricas em frutas e vegetais guardaram relação inversa com risco de AVC e infarto agudo[61,64].
- Dietas com alta ingestão de carne vermelha e laticínios estiveram relacionadas a maior risco de DAC no Nurses' Health Study[65].
- Consumo de café parece não ter efeito protetor ou desencadeador de doença cardiovascular[66].
- Consumo leve a moderado de álcool (definido como consumo diário de até duas doses para homens e uma dose para mulheres) parece guardar associação inversa para riscos de infarto miocárdico, AVC, doença vascular periférica, morte súbita e mortalidade cardiovascular, quando comparado com indivíduos abstêmios. É de se ressaltar que, dadas as dificuldades de ordem prática e ética para se realizar um ensaio clínico a respeito do tema, todos os dados existentes até o momento são derivados de estudos epidemiológicos observacionais[67,68]

Estratificação do risco de eventos coronários

A estratificação clínica do risco de eventos coronários sofreu diversas mudanças ao longo dos últimos anos, com o surgimento de novos estudos e da incorporação de seus dados em algoritmos pelas diversas sociedades de Cardiologia ao redor do mundo.

Um dos primeiros escores usados rotineiramente na prática clínica foi o Escore de Risco de Framingham, derivado em 1998 do estudo populacional homônimo. Esse escore identificava o risco de eventos coronários fatais ou não em um período de 10 anos. O escore foi revisto em 2002 e 2008, e nesta última revisão passou a ter poder de de predizer a ocorrência de outras manifestações da doença aterosclerótica, como a doença cerebrovascular. Esse escore de Framingham revisto será analisado em maiores detalhes mais adiante, visto ser ele adotado pelas diretrizes atuais da Sociedade Brasileira de Cardiologia[69].

Com o passar dos anos, outros escores foram desenvolvidos, cada um com suas peculiaridades. Alguns exemplos são: *SCORE CVD death risk score* (2003), recomendado pelas Diretrizes de Dislipidemias da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC); Reynnolds Score (2007 e 2008), que incluiu a dosagem de proteína C-reativa ultrassensível e antecedente familiar de DAC precoce; ACC/AHA *pooled cohort risk calculator* (2013), escore empregado na Diretriz da American College of Cardiology/American Heart Association de "Tratamento do Colesterol Sérico para Reduzir Risco Aterosclerótico Cardiovascular em Adultos". Para esse escore de risco, foram utilizados dados de diversas coortes de pacientes de origem tanto caucasiana quanto afro-americanos. Seu objetivo é prever a ocorrência de "desfechos duros" (infartos e AVC, fatais ou não)[70,71]. Esse escore pode ser obtido na internet no site da própria American Heart Association (<https://my.americanheart.org/professional/StatementsGuidelines/Prevention-Guidelines_UCM_457698_SubHomePage.jsp>), estando também disponível em softwares para diversas plataformas de smartphones (links para download disponíveis no site citado).

A I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular, lançada em dezembro de 2013, da mesma maneira que a V Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose, adota o "Escore de Risco Global" para estratificação do risco cardiovascular no período dos próximos 10 anos, escore esse derivado dos dados do Estudo de Framingham, como já mencionado. Esse escore estima o risco de infarto do miocárdio, AVC, morte e revascularização miocárdica. Ambas as diretrizes também orientam utilizar conjuntamente o "Escore de Risco pelo Tempo de Vida", que avalia a probabilidade, a partir dos 45 anos, de

um indivíduo apresentar um evento isquêmico. O motivo da recomendação para uso associado desse segundo escore é o fato de que muitos homens e mulheres encontram-se na categoria de baixo risco de eventos para os próximos 10 anos, mas apresentam risco moderado/alto de eventos quando considerado o seu tempo total de vida. Assim, a abordagem do risco pelo tempo de vida pode ser usada para melhorar a motivação desses indivíduos, com o objetivo de aumentar a adesão às medidas farmacológicas ou de mudança de estilo de vida para controle de fatores de risco cardiovasculares[71].

A I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular recomenda a estratificação de risco em quatro etapas:

1. Avaliar a presença de doença aterosclerótica significativa ou de seus equivalentes: se presente qualquer um dos itens a seguir, o indivíduo já será enquadrado como de alto risco e o processo de estratificação estará concluído:
   - doença aterosclerótica arterial coronária, cerebrovascular ou obstrutiva periférica, com manifestações clínicas (eventos cardiovasculares), e ainda na forma subclínica documentada por metodologia diagnóstica;
   - procedimentos de revascularização arterial;
   - diabete melito tipo 1 e tipo 2;
   - doença renal crônica.
2. Aplicar o Escore de Risco Global: o escore pode ser acessado por meio do link <http://www.zunis.org/FHS_CVD_Risk_Calc_2008.htm> ou calculado pelas Tabelas 4 a 7.
3. Seguir o algoritmo de classificação do risco cardiovascular (Figura 1), considerando também os fatores agravantes de risco: uma vez calculado o Escore de Risco Global, deve-se obter a faixa de risco (alto, médio ou baixo) do paciente segundo o algoritmo da Figura 1. Observe que nos indivíduos de risco intermediário é preciso pesquisar também os fatores agravantes de risco (Tabela 8). Se presentes esses fatores, o indivíduo é classificado como de "alto risco".

Tabela 5. Risco cardiovascular global em 10 anos, para mulheres

Pontos	Risco (%)	Pontos	Risco (%)
≤ -2	< 1	13	10,0
-1	1,0	14	11,7
0	1,2	15	13,7
1	1,5	16	15,9
2	1,7	17	18,5
3	2,0	18	21,6
4	2,4	19	24,8
5	2,8	20	28,5
6	3,3	21+	> 30
7	3,9		
8	4,5		
9	5,3		
10	6,3		
11	7,3		
12	8,6		

Fonte: Simão, 2013[71].

Tabela 4. Atribuição de pontos de acordo com o risco global, para mulheres

Pontos	Idade (anos)	HDL-C	CT	PAS (não tratada)	PAS (tratada)	Fumo	Diabetes
-3				< 120			
-2		60+					
-1		50-59			< 120		
0	30-34	45-49	< 160	120-129		Não	Não
1		35-44	160-199	130-139			
2	35-39	< 35		140-149	120-139		
3			200-239		130-139	Sim	
4	40-44		240-279	150-159			Sim
5	45-49		280+	160+	140-149		
6					150-159		
7	50-54				160+		
8	55-59						
9	60-64						
10	65-69						
11	70-74						
12	75+						
Pontos							Total

CT: colesterol total; HDL-C: colesterol da lipoproteína de alta densidade; PAS: pressão arterial. Fonte: Simão, 2013[71].

Tabela 6. Atribuição de pontos de acordo com o risco global, para homens

Pontos	Idade (anos)	HDL-C	CT	PAS (não tratada)	PAS (tratada)	Fumo	Diabetes
-2		60+		< 120			
-1		50-59					
0	30-34	45-49	< 160	120-129	< 120	Não	Não
1		35-44	160-199	130-139			
2	35-39	< 35	200-239	140-159	120-139		
3		240-279	160+	130-139			Sim
4			280+		140-159	Sim	
5	40-44				160+		
6	45-49						
7							
8	50-54						
9							
10	55-59						
11	60-64						
12	65-69						
13							
14	70-74						
15	75+						
Pontos							Total

CT: colesterol total; HDL-C: colesterol da lipoproteína de alta densidade; PAS: pressão arterial. Fonte: Fonte: Simão, 2013[71].

Tabela 7. Risco cardiovascular global em 10 anos, para homens

Pontos	Risco (%)	Pontos	Risco (%)
≤ -3 ou menos	< 1	13	15,6
-2	1,1	14	18,4
-1	1,4	15	21,6
0	1,6	16	25,3
1	1,9	17	29,4
2	2,3	18+	> 30
3	2,8		
4	3,3		
5	3,9		
6	4,7		
7	5,6		
8	6,7		
9	7,9		
10	9,4		
11	11,2		
12	13,2		

Fonte: Simão, 2013[71].

4. Estratificação do risco pelo tempo de vida: por fim, recomenda-se aplicar esse outro escore para pacientes acima de 45 anos, conforme já comentado. O risco predito pelo tempo de vida acima de 39% em homens ou superior a 20,2% em mulheres caracteriza condição de alto risco pelo tempo de vida (Tabelas 10 a 12).

Marcadores de risco não convencionais

Sabemos hoje que muitos eventos cardiovasculares ocorrem em pacientes sem os fatores de risco clássicos apresentados até o momento. Mesmo quando submetemos esses pacientes a modelos de predição de risco cardiovascular, como anteriormente apresentado, ainda temos um número significativo de pacientes que acabam por apresentar em sua evolução eventos cardiovasculares de maneira não contemplada pelos escores de risco. Assim, novos marcadores de doença aterosclerótica e de predição de eventos são continuamente estudados a fim de se aprimorar a análise do risco cardiovascular. A seguir, alguns deles são abordados.

Calcificação das artérias coronárias (CAC) determinada pela tomografia computadorizada

A presença de calcificação coronária reflete a probabilidade, de até 15 vezes, da ocorrência de um evento cardiovascular[72]. Existe uma correlação direta entre a quantidade de cálcio e a quantidade de placas de ateroma.

ERG < 5% em homens e mulheres

Baixo risco

Se história familiar de DAC precoce presente, reclassifcar

Risco intermediário

ERG ≥ 5% e ≤ 20% em homens ou ≤ 10% em mulheres

Risco intermediário

Usar agravantes: se um fator agravante presente

Alto risco

Condição de alto risco presente ou ERG > 20% em homens e > 10% em mulheres

Risco pelo tempo de vida

Se o RTV
- > 39% para homens ou
- > 20,2% para mulheres,
- Alto risco de eventos cardiovasculares

Alto risco

Figura 1. Algoritmo de estratifcação do risco cardiovascular. Fonte: Simão, 2013[71].

Tabela 8. Fatores agravantes de risco cardiovascular

História familiar de doença arterial coronariana prematura (parente de primeiro grau masculino < 55 anos ou feminino < 65 anos)
Critérios de síndrome metabólica de acordo com a International Diabetes Federation (ver Tabela 9)
Microalbuminúria (30-300 mg/min) ou macroalbuminúria (> 300 mg/min)
Hipertrofia ventricular esquerda
Proteína C-reativa de alta sensibilidade > 3 mg//L
Evidência de doença aterosclerótica subclínica: ▪ Estenose/espessamento de carótida (EMI) > 1 mm ▪ Escore de cálcio coronário > 100 ou > percentil 75 para idade ou sexo ▪ Índice tornozelo-braquial (ITB) < 0,9

Fonte: Simão, 2013[71].

Tabela 9. Critérios diagnósticos de síndrome metabólica

Critérios	**Definição**
Obesidade abdominal	
Homens:	
Brancos de origem europeia e negros	≥ 94 cm
Sul-asiáticos, ameríndios e chineses	≥ 90 cm
Japoneses	≥ 85 cm
Mulheres:	
Brancas de origem europeia, negras, sul-asiáticas, ameríndias e chinesas	≥ 80 cm
Japonesas	≥ 90 cm
HDL-colesterol	
Homens	< 40 mg/dL
Mulheres	< 50 mg/dL
Pressão arterial	
Sistólica	≥ 130 mmHg ou tratamento para hipertensão arterial
Diastólica	≥ 85 mmHg ou tratamento para hipertensão arterial
Triglicérides	≥ 150 mg/dL
Glicemia	Jejum ≥ 100 mg/dL
Diagnóstco de síndrome metabólica = obesidade abdominal + pelo menos 2 dos 4 outros critérios	

Fonte: Simão, 2013[71].

Ainda que os níveis de corte não estejam definidos, escores de cálcio absolutos > 100, 400 ou acima do percentil 75 para idade e sexo, por exemplo, indicam maior quantidade de cálcio e maior risco de eventos clínicos. Estudos prospectivos demonstraram que a presença e a gravidade da CAC são marcadores independentes de risco de eventos coronários e morte[72].

É importante enfatizar que a intensidade da calcificação coronária difere em indivíduos de etnias diversas, sendo maior nos caucasianos do que nos negros, hispânicos e orientais[73]. O estudo MESA avaliou de forma prospectiva o papel da calcificação coronária na predição de eventos coronários em indivíduos de diferentes etnias. São considerados valores de risco escores de cálcio > 400 ou acima do percentil 75 para idade e sexo[73].

Segundo a II Diretriz de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia e do Colégio Brasileiro de Radiologia, as indicações atuais para uso clínico do escore de cálcio coronário são[74]:

- Pacientes assintomáticos de risco intermediário pelo Escore de Risco de Framingham (10-20% em 10 anos) ou pelo Escore de Risco Global (homens: 5-20%; mulheres: 5-10% em 10 anos).

Tabela 10. Classifcação dos fatores de risco, de acordo com o controle e/ou a importância dele(s)

Fator de risco	Fatores de risco ótimos	Um fator de risco não ótimo	Fatores de risco elevados	Fatores de risco principais
Colesterol total	< 180 mg/dL	180-190 mg/dL	200-239 mg/dL	> 240 mg/dL
Pressão arterial sistólica	Não tratada < 120 mmHg	Não tratada 120-139 mmHg	Não tratada 140-159 mmHg	Tratamento para HAS ou PAS não tratada ≥ 160 mmHg
Pressão arterial diastólica	Não tratada < 80 mmHg	Não tratada 80-89 mmHg	Não tratada 90-99 mmHg	Tratamento para HAS ou PAD não tratada ≥ 100 mmHg
Fumo	Não	Não	Não	Sim
Diabete	Não	Não	Não	Sim

HAS: hipertensão arterial sistêmica; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica. Fonte: Simão, 2013[71].

Tabela 11. Risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais pelo tempo de vida em homens, de acordo com a exposição aos fatores de risco ao longo da vida

Variável	Situação de acordo com os fatores de risco				
	Todos os fatores de risco ótimos	≥ 1 fator(es) de risco não ótimo(s)	≥ 2 fatores de risco elevados	1 fator de risco principal	≥ 2 fatores de risco principais
	Risco percentual (intervalo de confiança 95%)				
Risco a partir dos 45 anos					
DAC fatal ou IAM não fatal	1,7 (0-4,3)	27,5 (15,7-39,3)	32,7 (24,5-41,0)	34,0 (30,4-37,6)	42,0 (37,6-46,5)
AVC fatal ou não fatal	6,7 (1,4-11,9)	7,7 (5,0-10,4)	8,5 (6,9-15,6)	8,4 (7,5-9,4)	10,3 (9,0-11,7)
Morte por doença cardiovascular	9,1 (0-18,6)	13,1 (9,9-16,3)	15,3 (13,3-17,3)	20,7 (19,4-22,2)	32,5 (30,5-34,5)
Total de eventos relacionados à DCV aterosclerótica	1,4 (0-3,4)	31,2 (17,6-44,7)	35,0 (26,8-43,2)	39,6 (35,7-43,6)	49,5 (45,0-53,9)

AVC: acidente vascular cerebral; DAC: doença arterial coronária; DCV: doença cardiovascular; IAM: infarto agudo do miocárdio. Fonte: Simão, 2013[71].

Tabela 12. Risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais pelo tempo de vida em mulheres, de acordo com a exposição aos fatores de risco ao longo da vida

Variável	Situação de acordo com os fatores de risco				
	Todos os fatores de risco ótimos	≥ 1 fator(es) de risco não ótimo(s)	≥ 2 fatores de risco elevados	1 fator de risco principal	≥ 2 fatores de risco principais
	Risco percentual (intervalo de confiança 95%)				
Risco a partir dos 45 anos					
DAC fatal ou IAM não fatal	1,6 (0-4,3)	9,3 (3,0-15,6)	9,3 (5,0-13,7)	12,7 (10,3-15,0)	21,5 (17,5-25,5)
AVC fatal ou não fatal	8,3 (3,8-12,8)	8,9 (6,5-11,3)	9,1 (7,5-10,9)	9,1 (7,9-15,9)	11,5 (9,5-13,5)
Morte por doença cardiovascular	4,8 (0,8-8,7)	4,9 (3,1-6,7)	6,9 (5,4-8,3)	11,2 (9,9-12,5)	21,9 (19,4-24,5)
Total de eventos relacionados à DCV aterosclerótica	4,1 (0-8,2)	12,2 (4,6-19,7)	15,6 (10,3-20,9)	20,2 (17,2-23,2)	30,7 (26,3-35,0)

AVC: acidente vascular cerebral; DAC: doença arterial coronária; DCV: doença cardiovascular; IAM: infarto agudo do miocárdio. Fonte: Simão, 2013[71].

- Pacientes assintomáticos de baixo risco pelo Escore de Risco de Framingham (< 10% em 10 anos) ou pelo Escore de Risco Global (homens ou mulheres: < 5% em 10 anos) e com antecedente familiar de DAC precoce (parentes de primeiro grau, homens com idade < 55 anos e mulheres com idade < 65 anos).
- Pacientes diabéticos assintomáticos de baixo risco (como triagem para pesquisa de isquemia miocárdica).

Espessura íntima média da carótida e índice tornozelo-braquial

Outros marcadores de aterosclerose subclínica realizados por métodos de imagem não invasivos são a espessura da íntima média da carótida (IMT, do inglês *intima-media thickness*) e o índice tornozelo-braquial (ITB).

A espessura íntima média da carótida é geralmente obtida por meio de imagens de ultrassonografia das ar-

térias carótidas em eixos longitudinais. Embora não exista um consenso, podem ser considerados patológicos valores > 1 mm, e estes se associam a riscos relativos de 1,5 a três vezes o de indivíduos com valores de IMT < 1 mm. Estudos iniciais mostraram que esse marcador seria capaz de reclassificar o risco aterosclerótico, sobretudo em indivíduos de moderado risco pelos critérios clínicos tradicionais. Entretanto, publicações mais atuais têm questionado esse papel. Uma metanálise recente de estudos populacionais evidenciou um aumento de risco para eventos vasculares futuros de 9% para cada 0,1 mm de aumento na IMT, que, contudo, não se sustentou ao se ajustar a análise de risco para fatores clínicos tradicionais[75]. Na mesma direção, recente análise do estudo MESA demonstrou que CAC, ITB, PCR ultrassensível e história familiar de DAC precoce poderiam predizer de maneira independente o risco cardiovascular em indivíduos de moderado risco, relação que não foi evidenciada pela IMT[76]. Em 2013, por fim, as diretrizes de avaliação de risco cardiovascular da American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) emitiram recomendações contrárias à utilização da IMT para avaliação de rotina de risco de ocorrência de um primeiro evento vascular[70].

O índice tornozelo-braquial (ITB) também pode ser facilmente obtido na prática clínica, sendo necessário para tanto apenas um manguito de pressão e um aparelho de *Doppler* contínuo. O ITB correlaciona-se com a presença de aterosclerose coronária e cerebral, um marcador independente do risco de eventos cardiovasculares[70]. Esse índice mede a diferença de pressão entre os membros superiores e inferiores, fato que geralmente indica a presença de aterosclerose periférica. São considerados patológicos valores < 0,9, que apresentam uma sensibilidade de 90% e uma especificidade de 98% para doença arterial periférica[77]. A subanálise do estudo MESA citada anteriormente, bem como as diretrizes da ACC/AHA reforçam a utilidade desse método como ferramenta de reestratificação de risco cardiovascular.

Proteína C-reativa ultrassensível

A proteína C-reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda, de produção majoritariamente hepática, e que teria racional fisiopatológico para estar aumentada na vigência de aterosclerose, que é hoje considerada um processo de base inflamatória. Diversos estudos prospectivos realizados em diferentes locais do planeta indicam que a PCR, quando mensurada por meio de ensaio de detecção "ultrassensível", é capaz de predizer de maneira independente o risco de eventos cardiovasculares, como infarto ou AVC[78].

Atualmente, aceita-se que a melhor relação custo/eficácia da determinação PCR-US seja nas populações de risco médio, de acordo com os escores de risco anteriormente apresentados[78]. O Center for Disease Control (CDC) dos Estados Unidos recomenda que a PCR-AS seja utilizada como adjuvante na estratificação de risco e interpretada da seguinte maneira[79]:

- Baixo risco relativo: PCR-US < 1 mg/L.
- Alto risco relativo: PCR-US > 3 mg/L.

O risco de eventos cardiovasculares pode ser 1,5 a 2,5 vezes maior nos indivíduos com PCR-AS > 3 mg/L quando comparados àqueles com PCR-AS < 1 mg/L. A determinação da PCR-US não substitui a avaliação clínica, nem deve ser usada em indivíduos de alto risco para doença coronária. Níveis acima de 10 mg/L estão associados a doenças inflamatórias e infecciosas subclínicas, e níveis > 500 mg/L associam-se a doenças inflamatórias, reumáticas e infecciosas.

Outros marcadores inflamatórios

Alguns outros marcadores inflamatórios em estudo como preditores de eventos cardiovasculares são: citocinas IL-1 e IL-6, CD 40-ligante, mieloperoxidase, fosfolipase A2 (PPLA2) e fibrinogênio plasmático.

IL-6 é uma citocina pró-inflamatória e alguns estudos têm sido feitos na tentativa de correlacionar seus níveis plasmáticos com risco cardiovascular. Também tem sido pesquisado, por meio de estudos genéticos, o receptor de IL-6 (IL-6R), que, quando apresenta determinadas mutações específicas em seus alelos, poderia estar relacionado a redução de risco[80,81].

A PPLA2 é uma enzima associada a maior grau de oxidação da LDL. Há evidência de alguns estudos de que esse marcador seja um preditor independente de DAC. Contudo, novos estudos ainda são necessários, e a determinação laboratorial de rotina da PPAL2 não está ainda indicada como parte da estratificação de risco cardiovascular[82].

O fibrinogênio e outras variáveis hemostáticas (antígeno do PA-1 e t-PA) têm sido associados ao risco cardiovascular, mas não se recomenda a determinação rotineira de fibrinogênio, PA-1 e t-PA na estratificação de risco cardiovascular[83].

Apolipoproteínas A1 e B

As Apos A1 e B são as apolipoproteínas estruturais da HDL e das lipoproteínas aterogênicas (VLDL e LDL), respectivamente. O aumento das concentrações plasmáticas de Apo B, associado a níveis normais ou reduzidos de LDL-c, indica a presença de subespécies de LDL, como a LDL pequena e densa, relativamente deficiente em colesterol[84]. Essa partícula é mais suscetível à oxidação, talvez por ser enriquecida com fosfolipase A2[85]. Apresenta um tempo maior de residência na circulação, pois possui menor afinidade pelos receptores hepáticos, o que aumenta a probabilidade de ser removida pelos receptores de baixa afinidade[86]. No estudo epidemiológico de Quebec, o maior risco cardiovascular foi associado à combinação do aumento da Apo B e redução do tamanho da partícula de LDL[87].

O índice das apolipoproteínas, Apo B/Apo A1, é o que mais se associa ao risco cardiovascular. No estudo observacional AMORIS, a relação Apo B/Apo A1 apresentou

maior acurácia de risco quando comparada ao CT/HDL-c ou LDL-c/HDL-c, principalmente na população de alto risco[88]. O estudo observacional INTERHEART identificou o aumento da relação Apo B/Apo A1 como o melhor marcador de risco de infarto do miocárdio[61]. Apesar das evidências epidemiológicas, não há dados suficientes que demonstrem que a relação Apo B/Apo A1 tenha um papel superior ou adjuvante à clássica estratificação baseada no perfil lipídico e nos escores de risco clínicos[89].

Lipoproteína (a) – Lp(a)

A Lp(a) é uma lipoproteína semelhante à LDL e contém, em sua estrutura, a Apo(a) e a Apo B100. A Apo(a) é semelhante ao plasminogênio e apresenta 34 isoformas descritas. Em estudo observacional, o aumento da Lp(a) foi considerado um fator de risco independente para DAC em mulheres e homens jovens[90]. Outros ensaios clínicos prospectivos não demonstraram o papel da Lp(a) como marcador de risco independente para DAC[91]. Em pacientes com DAC prematura, a Lp(a) foi associada a um risco relativo aumentado de DAC na presença de níveis elevados de colesterol total ou aumento da razão colesterol total/HDL-c[92]. Por meio de uma nova técnica de determinação da Lp(a), independente do tamanho da isoforma da Apo(a), foi demonstrado que valores mais elevados (> 65 mg/dL) do que os previamente utilizados (> 30 mg/dL) associaram-se a um maior risco de DAC em mulheres com aumento do LDL-c[93]. Não há comprovação de que a redução dos níveis de Lp(a) diminua o risco de aterosclerose. A dosagem da Lp(a) está indicada na DAC prematura, na presença de forte história familiar de doença cardiovascular precoce e na DAC na ausência dos fatores de risco clássicos. Não está indicada como adjuvante na estratificação de risco em indivíduos saudáveis[94].

Homocisteína

A homocisteína é um aminoácido sulfidrílico formado durante o metabolismo da metionina, e seus níveis plasmáticos podem ser influenciados pelas concentrações de folatos, vitaminas B6 e B12, ou pela atividade de várias enzimas. A homocisteína pode contribuir para a aterogênese pelo efeito citotóxico direto ao endotélio e por predispor à trombose[95]. A hiper-homocisteinemia familiar grave resulta da deficiência homozigótica de cistationina betassintetase, cujo gene é herdado de modo autossômico recessivo, com uma incidência estimada de 1 em cada 335 mil nascimentos, e está associada a um risco aumentado de tromboses arteriais e venosas[95].

Uma metanálise de 30 estudos observacionais prospectivos observou que, ao contrário do que se acreditava, em populações sadias, o aumento da homocisteína plasmática foi considerado um fator de risco de fraca intensidade para doença aterosclerótica cerebral e coronária[96]. Os estudos VISP[95]e NORVIT[97] não mostraram benefício da redução da homocisteína em indivíduos de prevenção secundária para a DAC.

A determinação laboratorial da homocisteína não está indicada como adjuvante na estratificação de risco em indivíduos saudáveis.

Referências bibliográficas

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015 Jan 10;385(9963):117-71.
2. Lotufo PA. Cardiovascular diseases in Brazil: premature mortality, risk factors and priorities for action. Comments on the preliminary results from the Brazilian National Health Survey (PNS), 2013. Sao Paulo Med J. 2015;133(2):69-72.
3. Mansur AP, Favarato D. Mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil e na Região Metropolitana de São Paulo: Atualização 2011. Arq Bras Cardiol. 2012;99(2):755-61.
4. Dawber TR. The Framingham study: the epidemiology of atherosclerotic disease. Cambridge: Harvard University Press; 1980. p. 14-29.
5. Wong ND, Black HR, Gardin JM. Preventive cardiology: a practical approach. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 1-21.
6. Report of Intersociety Commission for Heart Disease. Resources for primary prevention of atherosclerotic disease. Circulation 1984;70(suppl A):155A-205A.
7. Cupples LA, D'Agostino RB, Kiely D. The Framingham Heart Study. Section 35: an epidemiological investigation of cardiovascular disease. Survival following cardiovascular events: 30 year follow-up. Bethesda: National Heart Lung and Blood Institute; 1988.
8. Stamler J, Stamler R, Neaton JD, et al. Relationship of baseline low risk factors profile to long-term cardiovascular and non-cardiovascular mortality and to life expectancy: findings of five large cohorts of young adult and middle-aged men and women. JAMA. 1999;282:2012-8.
9. Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg DP, et al. Serum total cholesterol and long-term coronary disease mortality in different cultures: twenty-five-year follow-up of the Seven Countries Study. JAMA. 1995;274:131-6.
10. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is the relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 365,333 primary screens of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). JAMA. 1986;256:2823-8.
11. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease: the Framingham study. Ann Intern Med. 1971;74:1-12.
12. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285:2486-97.
13. Kashyap ML. Mechanistic studies of high-density lipoproteins. Am J Cardiol. 1998;82:42U-48U.
14. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. J Am Coll Cardiol. 1986 Dec;8(6):1245-55.
15. AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. N Engl J Med. 2011 Dec 15;365(24):2255-67.
16. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. N Engl J Med. 2014 Jul 17;371(3):203-12.
17. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. BMJ. 2014 Jul 18;349:g4379.
18. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male study. Circulation. 1998;97:1029-36.
19. Criqui MH, Heiss G, Cohn R, et al. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. N Engl J Med. 1993;328:1220-5.
20. Liu J, Zeng FF, Liu ZM, Zhang CX, Ling WH, Chen YM. Effects of blood triglycerides on cardiovascular and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of 61 prospective studies. Lipids Health Dis. 2013 Oct 29;12:159.
21. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the distribution of low density lipoprotein cholesterol in plasma without the use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 1972;18:499-502.
22. Yu HH, Markowitz R, de Ferranti SD, Neufeld EJ, Farrow G, Bernstein HH, et al. Direct measurement of LDL-C in children: performance of two surfactant-based methods in a general pediatric population. Clinical Biochemistry. 2000;33:89-95.
23. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JD. Non-HDL-cholesterol, apolipoprotein A-I and B100, standard lipid measure, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. JAMA. 2005;294:326-33.
24. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Arq Bras Cardiol. 2013;101(4):1-20.
25. Centers for Disease Control and Prevention (US), National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US), Office on Smoking and Health

(US). How tobacco smoke causes disease: The biology and behavioral basis for smoking-attributable disease: A report of the Surgeon General. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2010.
26. Website Observatório da Política Nacional de Controle do Tabaco. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/observatorio_controle_tabaco/site/home/dados_numeros/prevalencia-de-tabagismo>. Acesso em: 12 set. 2015.
27. Peto R, Lopez AD, Boreham J, et al. Mortality from smoking worldwide. Br Med Bull. 1996;52:12.
28. Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE, et al. A prospective study of passive smoking and coronary heart disease. Circulation. 1997;95:2374.
29. Prescott E, Scharling H, Osler M, Schnohr P. Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality. A 22 year follow-up of 12,149 men and women in the Copenhagen City Heart Study. J Epidemiol Community Health. 2002;56:702.
30. Kurt T, Kase CS, Berger K, et al. Smoking and the risk of hemorrhagic stroke in men. Stroke. 2003;34:1151.
31. Barua RS, Ambrose JÁ, Srivastava S, et al. Reactive oxigen species are involved in smoking-induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase: an in vitro demonstration in human coronary artery endothelial cells. Circulation. 2003;107:2342.
32. Bazzano LA, He J, Muntner P, et al. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. Ann Intern Med. 2003;138:891.
33. Critchely JA, Capewell S. Mortality risk reduction: associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic rewiew. JAMA. 2003 ;290:86.
34. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A, International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. Lancet. 2008;371:1513.
35. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. JAMA. 2010 May 26;303(20):2043-50.
36. Sociedade Brasileira de Cardiologia/Sociedade Brasileira de Hipertensão/Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol. 2010;95(1 supl.1):1-51.
37. O'Donnell CJ, Ridker PM, Glynn RJ, et al. Hypertension and bordeline isolated systolic hypertension increase risks of cardiovascular disease and mortality in male physicians. Circulation. 1997;95:1132.
38. Bjorklund K, Lind L, Zethelius B, et al. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. Circulation. 2003;1007:1297.
39. Mehler PS, Coll JR, Estácio R, et al. Intensive blood pressure control reduces the risk of cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease and type 2 diabetes. Circulation. 2003;107:753.
40. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. BMJ. 2003;326:1427.
41. Li C, Balluz LS, Okoro CA, Strine TW, Lin JM, Town M, et al.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance of certain health behaviors and conditions among states and selected local areas – Behavioral Risk Factor Surveillance System, United States, 2009. MMWR Surveill Summ. 2011 Aug 19;60(9):1-250.
42. Brasil. SBD, Ministério da Saúde e CnPq. Dados sobre diabetes mellitus no Brasil. Censo nacional sobre a prevalência de diabetes no Brasil. Disponível em: <www.diabetes.org.br> (diretrizes).
43. Moraes AS de, Freitas ICM de, Gimeno SGA, Mondini L. Prevalência de diabetes mellitus e identificação de fatores associados em adultos residentes em área urbana de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil 2006: Projeto OBEDIARP. Cad Saúde Pública. 2010;26(5):929-41.
44. Oliveira JEP, Vencio S (orgs.). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2014-2015/Sociedade Brasileira de Diabetes. São Paulo: AC Farmacêutica; 2015.
45. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U. S. population, 1971-1993. Diabetes Care. 1998;21:1138.
46. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, et al. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. Diabetes Care. 2002;21:1129.
47. Kuller LH, Velentgas P, Barzilay J, et al. Diabetes mellitus: subclinical cardiovascular disease and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20:823.
48. Wautier JL, Guillausseau PJ. Diabetes, advanced glycation end-products and vascular disease. Vasc Med. 1998;3:131.
49. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. Arch Inter Med. 2000;160:1093.
50. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. Diabetes Care. 1999 Feb;22(2):233-40.
51. Lin HJ, Lee BC, Ho YL, Lin YH, Chen CY, Hsu HC, et al. Postprandial glucose improves the risk prediction of cardiovascular death beyond the metabolic syndrome in the nondiabetic population. Diabetes Care. 2009 Sep;32(9):1721-6.
52. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, Coresh J, Brancati FL. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. N Engl J Med. 2010 Mar 4;362(9):800-11.
53. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity among adults: United States, 2011-2012. NCHS Data Brief. 2013;(131):1-8.
54. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Vigitel Brasil 2014: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
55. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. Arq Bras Cardiol. 2005;84(Supl. I):1-28.
56. Wilson PWF, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB, Wilson MPH. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. Circulation. 2005;112(20):3066-72.
57. Jackson E, Rubenfire M. Obesity, weight reduction and cardiovascular disease. In: UpToDate. Última atualização de julho de 2014. Acesso em setembro de 2015.
58. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. N Engl J Med. 2010 Dec 2;363(23):2211-9.
59. Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration (BMI Mediated Effects), Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M et al. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1,8 million participants. Lancet. 2014 Mar 15;383(9921):970-83.
60. Shiroma EJ, Lee IM. Physical activity and cardiovascular health: lessons learned from epidemiological studies across age, gender, and race/ethnicity. Circulation. 2010 Aug 17;122(7):743-52.
61. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004;364:937-52.
62. Dong JY, Zhang YH, Wang P, Qin LQ. Meta-analysis of dietary glycemic load and glycemic index in relation to risk of coronary heart disease. Am J Cardiol. 2012;109:1608.
63. Mirrahimi A, de Souza RJ, Chiavaroli L, et al. Associations of glycemic index and load with coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis of prospective cohorts. J Am Heart Assoc. 2012;1:e000752.
64. Dauchet L, Amouyel P, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of stroke: a meta-analysis of cohort studies. Neurology. 2005;65:1193.
65. Bernstein AM, Sun Q, Hu FB, et al. Major dietary protein sources and risk of coronary heart disease in women. Circulation. 2010;122:876.
66. Floegel A, Pischon T, Bergmann MM, et al. Coffee consumption and risk of chronic disease in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Germany study. Am J Clin Nutr. 2012;95:901.
67. Mukamal KJ, Chen CM, Rao SR, Breslow RA. Alcohol consumption and cardiovascular mortality among U.S. adults, 1987 to 2002. J Am Coll Cardiol. 2010; 55:1328.
68. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V, et al. Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies. Arch Intern Med. 2006;166:2437.
69. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation. 2008 Feb 12;117(6):743-53.
70. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S49-73.
71. Simão AF, Précoma DB, Andrade JP, Correa Filho H, Saraiva JFK, Oliveira GMM, et al. I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. Arq Bras Cardiol. 2013;101(6 Supl. 2):1-63.
72. Pletcher MJ, Tice JA, Pignone M, et al. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med. 2004;164:1285-92.
73. Bild DE, Detrano R, Peterson D, Guerci A, Liu K, Shahar E, et al. Ethnic differences in coronary calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Circulation. 2005;111:1313-20.
74. Sara L, Szarf G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, Oliveira AC, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia e do Colégio Brasileiro de Radiologia. Arq Bras Cardiol. 2014;103(6 Supl. 3):1-86.
75. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: A meta-analysis. JAMA. 2002;308:796.
76. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. JAMA. 2002;308:788.
77. McKenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. Atherosclerosis. 1991;87:119-28.
78. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: An individual participant meta-analysis. Lancet. 2010;375:132.
79. Wilson PW, Pencina M, Jacques P, et al. C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham heart study. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2008;1:92.
80. IL6R Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, et al. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. Lancet. 2012 Mar 31; 379(9822):1205-13.

81. Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. Lancet. 2012 Mar 31;379(9822):1214-24.
82. Stein EA. Lipoprotein-associated phospholipase a(2) measurements: Mass, activity, but little productivity. Clin Chem. 2012;58:814.
83. Danesh J, Lewington S, Thompson SG, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: An individual participant metaanalysis. JAMA. 2005;294:1799.
84. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willet WC, Kauss RM. Low-density lipoproteins sub-class patterns and risk of myocardial infarction. J Am Med Assoc. 1988;260:197.
85. Benitez S, Sanches-Quesada J, Ribas V, et al. Platelet-activation factor acetylhydrolase is mainly associated with electro-negative low-density lipoprotein subfractions. Circulation. 2003;108:92-6.
86. Griffin BA, Freeman DJ, Tait G, et al. Role of plasma trygliceride in the regulation of plasma low-density lipoprotein (LDL) subfractions. Relative contribuition of small dense LDL to coronary heart disease risk. Atherosclerosis. 1994; 106:241-9.
87. Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, et al. Apolipoproteins A-1 and B levels and the risk of ischemic heart disease during a five-year follow-up of men in the Quebec Cardiovascular Study. Circulation. 1996;94:273-8.
88. Walldius G, Jungner I, Holme I, et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-1, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. Lancet. 2001;358:2026-33.
89. Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. JAMA. 2012;307:2499.
90. Nguyen TT, Ellefson RD, Hodge DO, et al. Predictive value of electrophoretically detected lipoprotein (a) for coronary heart disease and cerebrovascular disease in a community-based cohort of 9,936 men and women. Circulation. 1997;96:1390-7.
91. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective study of lipoprotein (a) and the risk of myocardial infarction. JAMA. 1993;270:2195-9.
92. Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL, et al. Elevated plasma lipoprotein (a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger: a prospective study. JAMA. 1996;276:544-8.
93. Danik JS, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Lipoprotein(a), measured with an assay independent of apolipoprotein(a) isoform size, and risk of future cardiovascular events among initially healthy women. JAMA. 2006;296:1363-70.
94. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. JAMA. 2009;302:412.
95. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. JAMA. 2004;291(5):565-75.
96. Hankey GJ. Is plasma homocysteine a modifiable risk factor for stroke? Nat Clin Pract Neurol. 2006;2(1):26-33.
97. Leibson PR. Women's Health Initiative (WHI) Dietary Trial and Norwegian Vitamin Trial (NORVIT). Prev Cardiol. 2006;9(3):178-82.

Aterosclerose Coronária 16

Fabio Grunspun Pitta
Eduardo Gomes Lima
José Antonio Franchini Ramires
Carlos V. Serrano Jr.

SUMÁRIO

Introdução

No século passado, houve um importante avanço no entendimento da patogênese da doença aterosclerótica. O conceito estático de acúmulo de gordura formada pela deposição de colesterol e debris trombóticos na parede da artéria foi substituído pelo entendimento de um complexo mecanismo fisiopatológico em que ocorre interação de processos imunológicos, infecciosos e inflamatórios, mediados por fatores de riscos ambientais e predisposição genética que favorecem a proliferação intimal e consequentemente o desenvolvimento da doença aterosclerótica[1].

A aterosclerose é uma das principais causas de óbito e invalidez por motivos de doença e inicia-se quase concomitante à formação do próprio corpo humano. Lesões ateroscleróticas iniciais, como células espumosas e estrias gordurosas, têm sido identificadas em fetos de mães hipercolesterolêmicas e em crianças na primeira infância[2]. A progressão dessas lesões continua ininterruptamente durante a vida até constituir o ateroma em torno da quinta década de vida. Após esse período prolongado sem a ocorrência de sintomas, a aterosclerose se manifesta clinicamente como: angina, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença arterial periférica, aneurismas de grandes vasos e morte súbita.

A marca da doença aterosclerótica é seu curso heterogêneo, apresentando longo período de incubação silencioso seguido de manifestações clínicas agudas ou crônicas, nos diversos territórios arteriais do corpo humano.

O início e a evolução do ateroma na parede arterial respondem à presença de "agressores", os fatores de risco e da abundância de substratos para a formação do ateroma, as lipoproteínas. Por exemplo, na hipercolesterolemia, o aumento da disponibilidade de lipoproteínas circulantes favorece sua retenção na parede arterial. Isso ocorre de forma proporcional à modificação oxidativa dessas lipoproteínas, bem como à de estruturas do espaço intimal como os proteoglicanos[3,4]. Outros fatores de risco para aterosclerose, como diabete, tabagismo e hipertensão arterial sistêmica, também predispõem a modificação aterogênica das lipoproteínas por meio da geração de espécies reativas de oxigênio (ERO).

Epidemiologia

A doença aterosclerótica é a mais prevalente da sociedade moderna e a principal responsável pelo desenvolvimento das doenças cardiovasculares que são a primeira causa de mortalidade global. Hoje, nos Estados Unidos, aproximadamente 60 milhões de adultos têm doença arterial aterosclerótica, o que representa 42% de todas as causas de morte, com um custo anual de 128 bilhões de dólares[5].

A epidemiologia atual da doença cardiovascular está intimamente relacionada com a industrialização. Os três principais fatores responsáveis pelo aumento de sua prevalência foram: tabagismo, hipertensão e dislipidemia; no entanto, sedentarismo e dieta hipercalórica e hipergordurosa estão diretamente associados a sua fisiopatologia. A partir do século XX, quando estudos epidemiológicos, como os realizados em Framingham, identificaram

os principais fatores de risco para doença arterial coronariana, observamos uma redução lenta e progressiva na incidência e na mortalidade da aterosclerose, entretanto sua prevalência continua aumentando[6].

Apesar de as evidências epidemiológicas sobre a aterosclerose não serem favoráveis, a progressão da aterosclerose pode ser atenuada ou mesmo revertida com a mudança do estilo de vida e com o uso adequado de intervenções terapêuticas[7].

Histopatologia do leito arterial

Existem dois tipos de células que atuam em uma artéria normal associadas à gênese da placa aterosclerótica: As células endoteliais (CE) e as células musculares lisas (CML). As CE estão em contato com o sangue, localizadas na camada íntima da artéria e permitem que o sangue possa fluir adequadamente, em situações de homeostase normal. As CML localizam-se, principalmente, em condições normais, na camada média do vaso com propriedades de contração e relaxamento e são capazes de regular o fluxo de sangue em diversos territórios arteriais. As CML podem sintetizar matriz extracelular e migrar para a camada íntima durante o desenvolvimento da placa aterosclerótica.

Papel do endotélio

O endotélio normal representa uma estrutura que promove condição dinâmica a favor da produção de fatores antiaterogênicos sobre os fatores pró-aterogênicos. Por meio de atividade metabólica contínua, o endotélio mantém-se íntegro, permanecendo impermeável às células e macromoléculas que estão presentes na circulação sanguínea. Porém, no endotélio disfuncional, essa autoregulação se perde e o endotélio facilita o acúmulo de diversas células inflamatórias. Essa resposta à lesão, inicialmente proposta por Ross e Glomset em 1973[8], determina que vários fatores de risco levam à disfunção endotelial, iniciando uma série de eventos celulares que culminam com a formação da placa aterosclerótica. Da mesma forma, uma ruptura da estrutura do endotélio expõe o sangue a diversos estímulos pró-trombóticos, com a ativação inicial das plaquetas, que é o evento principal desencadeador do processo.

O principal agente vasodilatador produzido pelo endotélio é o óxido nítrico (NO). O NO também possui outras funções antiaterogênicas e anti-inflamatórias, como inibir a adesão leucocitária ao endotélio, evitar proliferação das CML e é antitrombótico, pois limita a agregação plaquetária. Porém, na presença de fatores de risco, essas defesas do endotélio são perdidas. Assim, a hipercolesterolemia promove a deposição de leucócitos sobre o endotélio. Angiotensina II favorece a produção de ERO, aumenta a expressão de interleucina (IL)-6 e da proteína quimiotática de monócitos (MCP-1) e hiper-regula moléculas de adesão da célula vascular (VCAM-1). A proteína C-reativa (PCR) também promove ativamente a disfunção endotelial ao diminuir a produção e biodisponibilidade do NO[9]. Tais modificações no endotélio facilitam a inflamação do vaso, criando um cenário propício para o desenvolvimento da aterosclerose.

Composição da artéria normal

A artéria normal possui uma estrutura trilaminar bem desenvolvida chamada de camadas ou túnicas: túnica íntima, túnica média e adventícia.

Túnica íntima: é a camada mais interna, mais próxima da luz do vaso, fina em condições normais e é composta pelas CE que repousam diretamente sobre a membrana basal. Em geral, é descrita como camada única de células, entretanto a estrutura íntima de um humano adulto tem sido reconhecida, modernamente, como estrutura complexa e heterogênea. A monocamada de CE repousa sobre uma membrana basal (a lâmina elástica interna) que contém tipos de colágenos não fibrilares como o colágeno tipo IV, a laminina, a fibronectina e outras moléculas da matriz extracelular que separam essa camada da seguinte, a túnica média.

Túnica média: repousa sob a íntima e é constituída pelas CML em camadas concêntricas com disposição helicoidal. As CML estão permeadas por matriz composta de colágeno fibrilar e glicoproteínas variadas. Tal estrutura está bem adaptada para o armazenamento de energia cinética da sístole do ventrículo esquerdo sobre a parede das grandes artérias. A lâmina elástica externa separa essa camada da próxima.

Túnica adventícia: é a camada mais externa, formada por colágeno tipo 1 e fibras elásticas em um arranjo mais frouxo do que o encontrado na íntima. Costumam apresentar continuidade com a parede do órgão onde o vaso está localizado. Os *vasa vasorum* e as terminações nervosas localizam-se na camada mais externa da parede arterial. Alguns pesquisadores têm relatado ultimamente a presença de importante atividade inflamatória na camada adventícia, demonstrando a presença de células como monócitos, linfócitos, macrófagos e fibroblastos. Além disso, parece haver um aumento expressivo da neovascularização local da *vasa vasorum*. Células progenitoras e miofibroblastos habitam a adventícia, fornecendo uma fonte de células que participam no processo de lesão e reparação vascular[10]. A presença de intensa atividade inflamatória local fez alguns estudos suporem que o processo inflamatório presente na placa aterosclerótica se iniciaria pela camada adventícia, e não pela camada íntima, porém esse dado ainda não foi suficientemente sustentado[11].

Fisiopatologia da formação da placa aterosclerótica

Resposta da parede arterial a agentes agressores

Por muito tempo, considerou-se que a aterosclerose fosse simplesmente o resultado da deposição de gordura na parede arterial e subsequente degeneração da artéria.

Atualmente, sabe-se que a aterosclerose é consequência da resposta da parede arterial a inúmeros agentes agressores e se constitui em um processo proliferativo, em deposição de lípides e em um processo inflamatório caracterizado pela presença de macrófagos, monócitos, linfócitos e outras células em diferentes fases da formação e evolução da placa aterosclerótica. Como vários dos processos químicos que levam ao desenvolvimento da placa dependem de substâncias produzidas por tais células, a doença tem sido considerada inflamatória.

Hoje, entende-se que a resposta vascular à lesão induzida pelos fatores de risco é do tipo inflamatória e envolve a interação de diversos grupos celulares, tais como CE, monócitos/macrófagos, linfócitos T, mastócitos, plaquetas e CML. As lesões iniciais ocorrem principalmente em locais onde o fluxo laminar sanguíneo é substituído por um fluxo turbulento, o que interfere no *shear stress* e nas características normais do endotélio, causando diminuição da produção do NO; isso ocorre tipicamente nas bifurcações arteriais. Pode-se caracterizar a formação da placa ateromatosa como um *continuum* que inclui as seguintes fases fundamentais: disfunção endotelial; penetração de lipoproteína de baixa densidade colesterol (LDL) e leucócitos circulantes, especificamente linfócitos T e monócitos, para a região subendotelial; oxidação de LDL; formação de células espumosas; migração e proliferação de CML para o espaço subendotelial, e síntese de matriz extracelular (MEC); e lesão estrutural do endotélio, com deposição de plaquetas e formação de trombos.

Os eventos iniciais da aterosclerose estão detalhados na Figura 1.

Figura 1. Os eventos iniciais da aterosclerose. Partículas lipídicas, em questão a lipoproteína de baixa densidade (LDL), penetram a barreira endotelial, desencadeando uma resposta inflamatória. Essa resposta consiste em vários eventos celulares. Ocorrem atração, ativação e aderência de monócitos (MC) e de linfócitos T (LinT) circulantes. A interação adesiva entre as células endoteliais (CE) e os leucócitos se deve basicamente à custa das respectivas moléculas de adesão (ver Figura 3). A oxidação das lipoproteínas no espaço subendotelial (lípideOx, LDLox) facilita a fagocitose dessas lipoproteínas por macrófagos (Mϕ) oriundos dos monócitos no tecido – as células espumosas são então formadas. Uma condição pró-inflamatória é criada e há liberação de citocinas e *heat shock protein* (hsp), facilitando a entrada de células musculares lisas (CML) no espaço subendotelial. Os mastócitos também são encontrados na parede arterial e, quando ativados, podem contribuir para um estado inflamatório e para a progressão das lesões ateroscleróticas. Em suma, a aterogênese resulta da magnitude da disponibilidade de lipoproteínas circulantes e de seus modificadores pró-inflamatórios.

Adesão leucocitária

A adesão de leucócitos sobre a superfície endotelial e sua penetração no espaço subendotelial são mediadas por moléculas de adesão, expressas tanto nas células endoteliais como nas circulantes. Entre as moléculas de adesão, destacam-se a VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule*), a ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule*), a E-selectina, também denominada *molécula de adesão da fase aguda*, e a ELAM-1 (*endothelial leukocyte adhesion molecule*)[12]. Ver ilustração detalhada do processo de fixação de leucócitos sobre a superfície endotelial nas Figuras 2 e 3.

A hiper-regulação da expressão de moléculas de adesão é promovida por citocinas sintetizadas em pequenas concentrações pelo endotélio arterial, como IL-1, IL-4, IL-6 e IL-18. A angiotensina II e a PCR também favorecem a expressão das moléculas de adesão. Especificamente, a PCR é produzida no fígado pela IL-6, pela captação de LDL oxidada (LDLox) via receptor 1 de LDL (LOX-1) e pelo ligante CD40/CD40L. Na vigência de disfunção endotelial, a concentração dessas citocinas se eleva, estimulando a produção de moléculas de adesão, favorecendo assim o recrutamento e a adesão de monócitos à superfície endotelial[13].

O sistema CD40/CD40L é uma proteína da membrana celular expressa em todos os tipos celulares atuantes na aterosclerose: plaquetas, linfócitos T ativados, CE e macrófagos. É composto de CD40, uma proteína da membrana de 50-kDa, da família do receptor do fator de necrose tumoral-alfa (TNF), e da CD40L, de 39-kDa da família do TNF. A expressão de CD40/CD40L na placa é induzida por LDLox[14] e, por sua vez, causa a produção de E-selectina, citocinas, VCAM-1 e ICAM-1[15], facilitando, portanto, o recrutamento de leucócitos para o endotélio. Por tais razões, essa proteína tem sido implicada na patogênese da aterosclerose[16]. Por exemplo, em situações clínicas, níveis elevados de CDL40 solúvel têm sido relacionados à maior incidência de eventos em pacientes com síndromes coronarianas agudas[17].

Recentemente, também se identificou a IL-18 como importante participante do processo aterosclerótico. Ela está francamente expressa nas placas ateroscleróticas, principalmente em macrófagos[18], e mostrou-se marcador de risco independente em pacientes com doença coronariana[18]. A IL-18 induz o recrutamento de células inflamatórias na placa e estimula a produção de ICAM-1 e VCAM-1. Experimentos em animais mostraram que sua infusão exógena aumenta lesões ateroscleróticas e que seu bloqueio as diminui. Tem-se até considerado que o bloqueio da IL-18 possa ser um objetivo terapêutico; nessa linha, notou-se que perda de peso reduz seus níveis circulantes. Diferentemente do que acontece com a IL-18, a presença de IL-10 promove estabilidade da placa ateroscleróti-

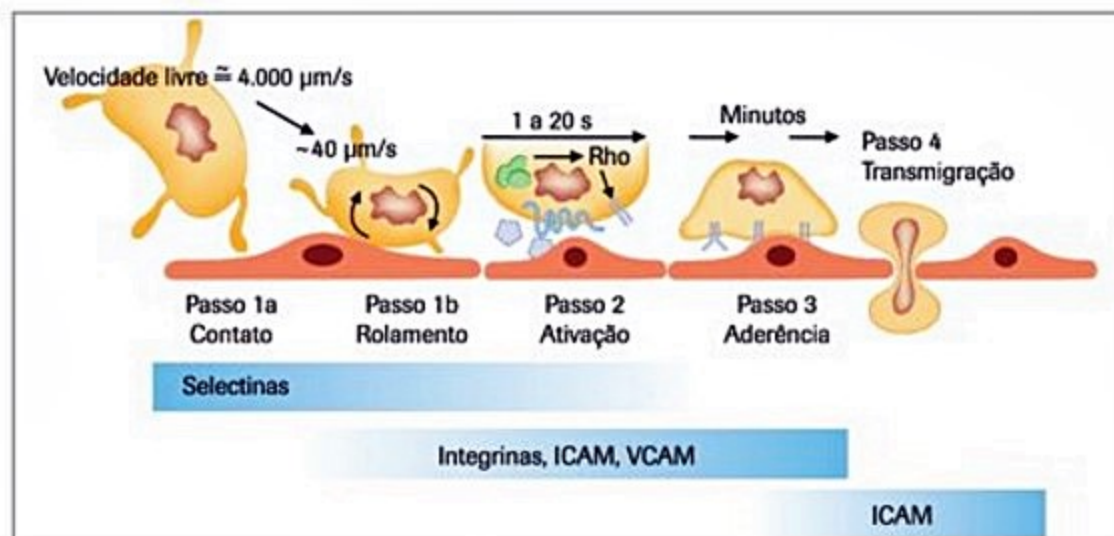



Figura 2. Os leucócitos aderem-se, inicialmente, ao endotélio disfuncional, agarrando-se e rolando em sua superfície para uma posterior fixação e migração entre as células endoteliais para sua localização definitiva – espaço subendotelial. Esse modelo de múltiplos passos, descrito em seguida, já foi confirmado por meio de microfilmagens *in vivo* e representa o principal mecanismo de recrutamento celular pelo endotélio[38]. Passo 1 – Contato e rolamento celular no endotélio: a primeira forma de adesão leucocitária se dá por meio das selectinas. Por meio do aumento de expressão das três formas de selectina, os leucócitos têm sua velocidade reduzida na circulação e entram em contato próximo com o endotélio. Passo 2 – Ativação de leucócitos: a redução de velocidade dessas células as expõe a fatores locais como quimiocinas e citocinas, que promovem a expressão nessas células das integrinas beta-2 para uma fixação mais definitiva. As quimiocinas, sobretudo, promovem uma alteração da afinidade dos receptores de leucócitos ao endotélio, estabilizando essa ligação e alterando a conformação de leucócitos, tornando-os mais achatados e móveis. Passo 3 – Aderência dos leucócitos ao endotélio: inicia-se o processo de ligação entre integrinas de leucócitos com membros da superfamília de imunoglobulinas ICAM-1, ICAM-2 e VCAM-1 expressos na célula endotelial. A célula endotelial produz quantidades aumentadas dessas imunoglobulinas por meio do estímulo principal da TNF-alfa, produzido, por sua vez, por macrófagos e pelas próprias células endoteliais disfuncionais.

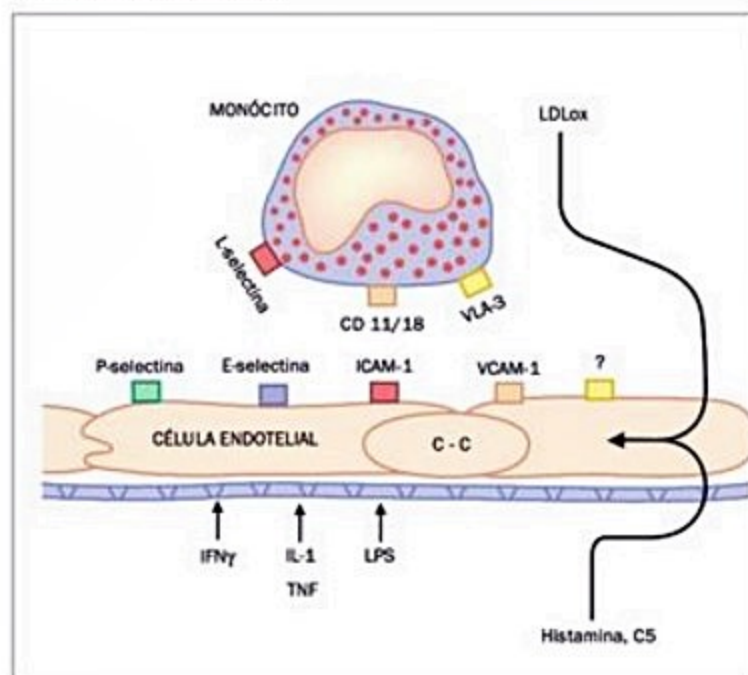



Figura 3. O processo de fixação dos leucócitos ao endotélio se faz fundamentalmente à custa da ligação entre integrinas de leucócitos com membros da superfamília de imunoglobulinas ICAM-1, ICAM-2 e VCAM-1 expressos na célula endotelial. A célula endotelial produz quantidades aumentadas dessas imunoglobulinas por meio de estímulos como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF), lipoproteína de baixa densidade oxidada (LDLox), interleucina (IL-1) lipopolisaridase bacteriana (LPS), histamina e complemento 5 (C5), produzido, por sua vez, por macrófagos e pelas próprias células endoteliais disfuncionais. Por meio das integrinas alfa-2 de alta afinidade CD11/18 nos monócitos (ligantes do ICAM-1) e da integrina-alfa,1 VLA-4 (ligantes do VCAM-1), essas células se fixam ao endotélio e iniciam sua migração final.

ca, reduz a atividade de MMP e de fator tecidual, e diminui a deposição de colágeno e a trombogenicidade[19].

Monócitos, macrófagos e a formação das células espumosas

Uma vez aderentes ao endotélio, os monócitos migram para a região subendotelial, passando por entre as células endoteliais, via interação com receptor de monócitos CCR2[20]. Um papel importante na migração de monócitos é exercido pela MCP-1 (*monocyte chemoatractant protein-1*), um poderoso agente quimiotático. Dentro da íntima, os monócitos se diferenciam em macrófagos e passam a expressar receptores removedores, como CD36, LOX-1 e SR-A, que internalizam lipoproteínas modificadas.

A diferenciação de monócitos em macrófagos e a proliferação destes devem-se, em grande parte, à ação do M-CSF (*macrophage colony stimulating factor*). A formação das células espumosas requer partículas de LDL, que também penetram por entre CE e alcançam o espaço subendotelial. Aí sofrem um processo de oxidação, por meio de ERO secretadas por CE, macrófagos e CML. A captação da LDL modificada pelos macrófagos é que origina as células gordurosas, que formam as lesões iniciais da aterosclerose. Células gordurosas, por sua vez, produzem citocinas que mantêm estímulo para a atração de leucócitos, promovem replicação de macrófagos e aumentam a expressão de receptores removedores.

Verifica-se uma associação entre níveis plasmáticos de MCP-1 e risco de aterosclerose com calcificação coronariana, como demonstra a Figura 4. Postula-se que MCP-1 medeia os efeitos aterogênicos de fatores de risco tradicionais[21].

Figura 4. Associação entre quartis de MCP-1 (*monocyte chemoatractant protein-1*) e prevalência de aterosclerose detectada por calcificação coronária tomográfica (escore de cálcio ≥ 10)[21].

Linfócitos e mastócitos[22]

Outra célula de grande importância no processo de aterosclerose é o linfócito. Uma família de quimiotáticos linfocitários atrai linfócitos T para o subendotélio. Linfócitos $CD4^+$ e $CD8^+$ são encontrados em grande quantidade nas lesões ateroscleróticas, especialmente em síndromes agudas. Os linfócitos são a fonte principal de gamainterferona, cuja ação principal sobre as células musculares lisas é impedir a síntese da matriz extracelular, além de induzir apoptose dos macrófagos e das células musculares lisas, pela estimulação do receptor-1 de TNF e caspase-84.

Além de macrófagos e linfócitos, os mastócitos são células inflamatórias que também são encontrados na parede arterial. Quando ativados, podem contribuir para um estado inflamatório e para a progressão das lesões ateroscleróticas. Os mastócitos ativados produzem proteases séricas, citocinas e proteoglicanos. Substâncias como triptase, TNF e histamina ativam células endoteliais para expressar moléculas de adesão, especialmente P-selectina e VCAM-1. Ao produzirem TNF e fator de crescimento tumoral beta (TGF-beta), estimulam a produção de MCP-1, sugerindo que os mastócitos facilitam o recrutamento de leucócitos para a região subendotelial, além de induzirem apoptose das células musculares lisas e endoteliais.

Lipoproteína de baixa densidade colesterol (LDL) oxidada e lectina

As ações aterogênicas da LDLox ocorrem principalmente por meio do receptor semelhante à lectina, específico para LDLox – LOX-1 pela qual é ativado. Está presente em CE, macrófagos e CML. É uma proteína de membrana tipo II, com domínio extracelular tipo lectina, que pode ser *clivado* e assim liberar sua forma solúvel, LOX-1. Em condições normais, ela serve como removedor de detritos celulares de células apoptóticas ou lesadas. No entanto, concentrações elevadas foram encontradas em lesões ateroscleróticas[23] de diversas fases evolutivas. Na presença de vários fatores de risco, como hipertensão, diabete e hipercolesterolemia, o LOX-1 é fartamente encontrado nos vasos sanguíneos[24]. Angiotensina II e endotelina, dois antagonistas de NO, intermedeiam a expressão de LOX-1. O aumento de LOX-1 aumenta também a captação de LDLox pelas células, o que, por sua vez, incrementa a síntese de LOX-1; isso reduz a disponibilidade de NO, agravando a disfunção endotelial. O aumento de LOX-1 também induz apoptose, eleva a expressão de P-selectina, VCAM e ICAM-1, desencadeia a atuação da via de sinalização CD40/CD40L e aumenta a produção de ERO, bem como modula ação de metaloproteinases[25]. Portanto, graças a essa ampla gama de ações, a hiper-regulação de LOX-1 tem grande importância em todas as fases do processo aterosclerótico. Recentemente, alguns pesquisadores demonstraram redução da aterosclerose em coelhos que foram imunizados com LDLox. Teoricamente, esse tratamento poderia conferir proteção por meio da indução de anticorpos que inibem a recaptação de LDLox por macrófagos.

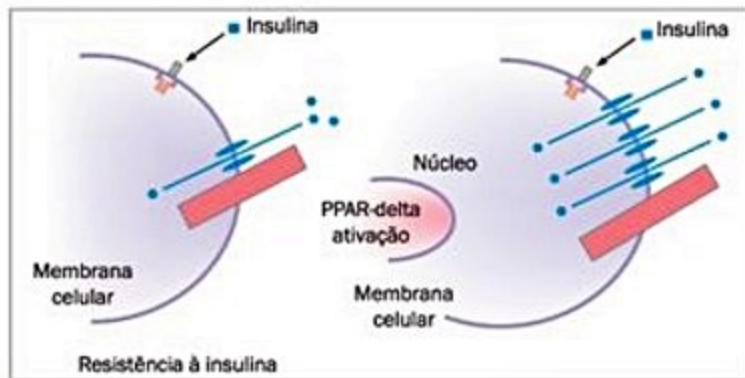
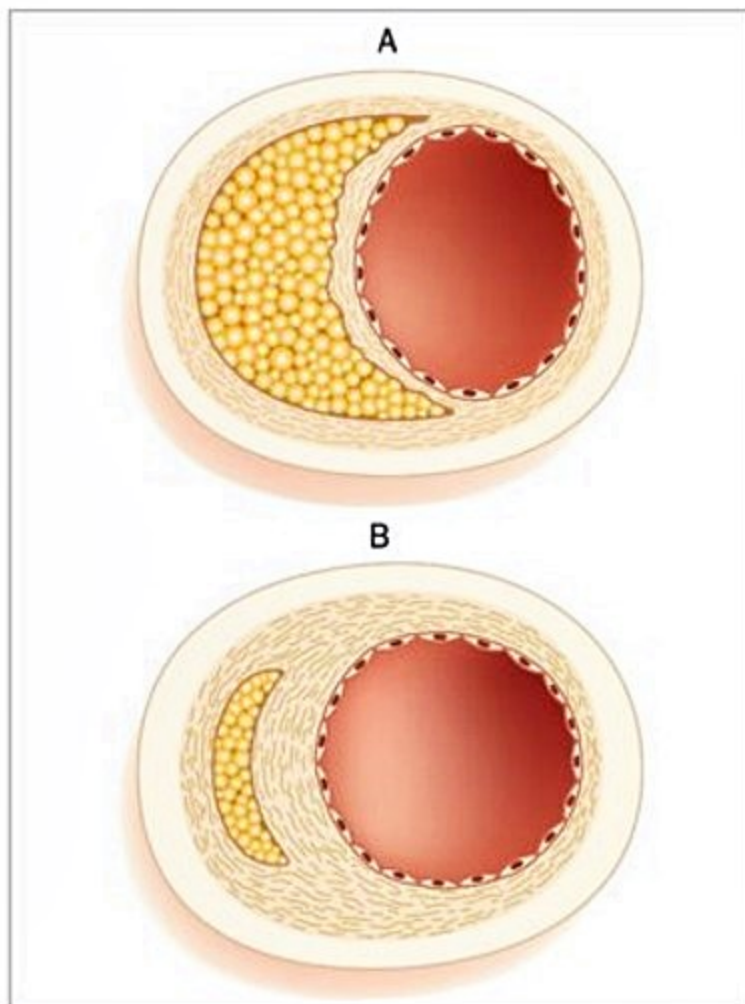
Receptores ativados de proliferação peroxissomal

Receptores ativados de proliferação peroxissomal (PPAR) modulam os estágios iniciais da aterogênese, pois regulam a quimiotaxia e a adesão de células circulantes às células endoteliais. Os ativadores dos PPAR-alfa e PPARδ inibem a expressão de endotelina-1, a expressão de MCP-1, modulam a proliferação de linfócitos T e a resposta imune, e reduzem a expressão de VCAM-1 e ICAM-123. Os PPAR são receptores nucleares ativados por ácidos graxos e derivados e participam da regulação de lípides plasmáticos, lipoproteínas, secreção de insulina e processos inflamatórios[26].

Além dos efeitos citados, os PPAR modulam a agregação plaquetária mediante a redução da expressão de tromboxane A2 e reduzem a expressão de receptores ativadores de plaquetas e do fator tecidual de monócitos e macrófagos, diminuindo a resposta trombogênica do vaso[27].

Assim, o efeito antiaterogênico do PPAR-delta é predominante e foi documentado em modelos experimentais de aterosclerose e na correção da resistência de insulina. A Figura 5 ilustra o aumento da captação de glicose. A ação antiaterogênica dos PPAR também é decorrente da inibição de genes inflamatórios e da síntese de citocinas como o TNF, as IL-1-beta, IL-6 e IL-18 e as metaloproteinases[28].

Lipoproteína de alta densidade

Em relação à lipoproteína de alta densidade (HDL), alguns estudos mostraram que, na presença de estados inflamatórios sistêmicos e em placas ateroscleróticas, a HDL apresenta um efeito paradoxal ao usualmente conhecido. Nessas condições, a HDL seria capaz de aumentar o recrutamento e a ativação de macrófagos, elevar a

■ **Figura 5.** Efeito na ativação do PPAR-delta na captura de glicose em tecidos periféricos insulinorresistentes.

■ **Figura 6.** (A) Placa aterosclerótica "vulnerável" caracterizada por capa fibrótica fina, núcleo lipídico aumentado e atividade inflamatória exacerbada. (B) Placa "estável", com núcleo lipídico pequeno, e luz arterial preservada.

expressão de moléculas de adesão endotelial e participar da oxidação da LDL[29].

Formação da placa aterosclerótica

Além da participação nas fases iniciais da formação da placa, os processos inflamatórios continuam operantes e são, na verdade, essenciais na progressão da placa aterosclerótica. Assim, a progressão das estrias gordurosas para lesões arteriais complexas requer a infiltração de células inflamatórias e também a proliferação de células musculares lisas. Embora a proliferação de CML ocorra de forma gradual, pequenas roturas de placas em formação podem gerar surtos proliferativos desencadeados pela trombina ou pelo PDGF, produtores da matriz extracelular, a qual constitui o maior volume do ateroma avançado. Os macrófagos também proliferam nas placas de ateroma e tal proliferação é ocasionada por mitógenos e comitógenos como o M-CSF. A liberação contínua de citocinas, como MCP-1 pelas CE ativadas, células T e células gordurosas, contribui para perpetuar a inflamação e o acúmulo de lípides, e ainda influencia a atividade das CML[30].

A placa aterosclerótica madura apresenta, além de células, dois componentes estruturais distintos: um núcleo lipídico, pouco denso, e a capa fibrosa, que é o seu componente fibrótico, que representa cerca de 70% do tamanho total da placa. O núcleo lipídico é hipocelular e rico em lípides extracelulares, principalmente cristais e ésteres de colesterol. O conteúdo desse núcleo lipídico é altamente trombogênico. A capa fibrosa é formada basicamente por CML, matriz extracelular e células inflamatórias. A matriz consiste em colágeno, elastina, proteoglicanos e microfibrilas proteicas. Citocinas e fatores de crescimento regulam a síntese de componentes da matriz. Durante muito tempo, pensou-se que as células que constituem a neoíntima fossem exclusivamente CML da camada média arterial que haviam migrado para a região subendotelial, diferenciando-se em fenótipo secretor e passando a produzir matriz[31]. Pesquisas recentes indicam que aproximadamente 50% das células da neoíntima são oriundas de células-tronco medulares, indicando o potencial regenerativo das células-tronco[32].

Inflamação: via final comum da placa vulnerável

Vários estudos foram realizados para diferenciar morfologicamente as placas "vulneráveis" das "estáveis". Como se observa nas Figuras 6 e 7, as placas vulneráveis são caracterizadas por rico componente lipídico, fina capa fibrosa, pouco colágeno e um núcleo necrótico. Ao contrário, placas estáveis tendem a possuir uma grossa capa fibrosa que contém CML e colágeno fibrilar em quantidade significativa, com menor expressão do componente lipídico. Estudos biomecânicos demonstraram que a cápsula do ateroma está sob constante tensão, favorecida pelo acúmulo de um núcleo lipídico de consistência macia, e que a distribuição de forças na cápsula é tal que determina o ponto de maior tensão na borda do ateroma, isto é, na junção entre a cápsula e o tecido da parede vascular. O denominador comum mais bem caracterizado na morfologia das placas vulneráveis foi a presença de processo inflamatório ativo. É interessante como o infiltrado celular inflamatório tende a se intensificar nas regiões de maior tensão mecânica da cápsula do ateroma, mais propensas à rotura[33].

Inflamação vascular e sistêmica

Uma questão importante é a relação entre o processo inflamatório local no ateroma instável e um processo

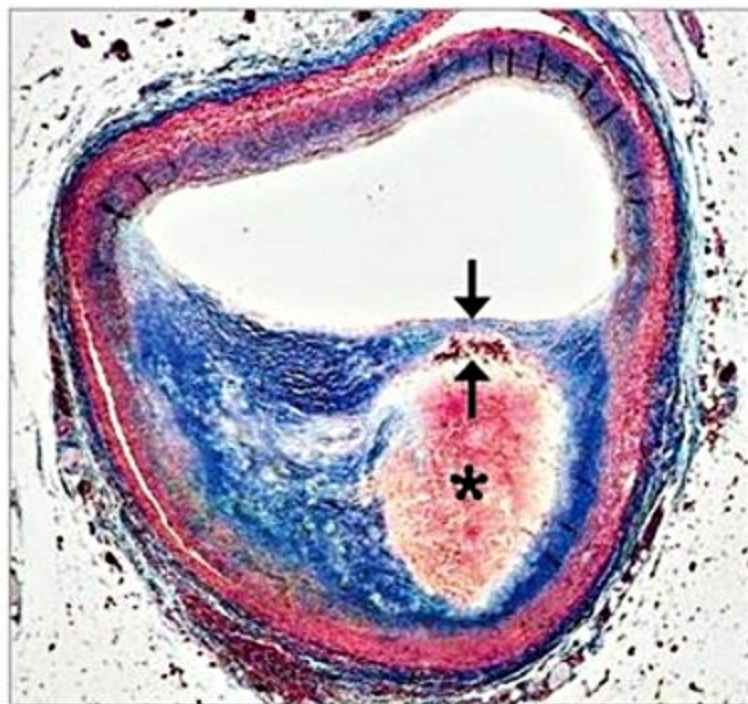



Figura 7. Corte histológico de placa aterosclerótica com características morfológicas de "vulnerável": sinais de hemorragia intranúcleo lipídico (*) no canto da placa e local de capa fibrótica fina (setas).

inflamatório sistêmico. Essa questão é da maior importância na detecção clínica do ateroma sob risco, bastante estudada e debatida recentemente. Nos dias de hoje, é relativamente bem aceito que existe um processo inflamatório sistêmico associado a essas situações, e que o processo sistêmico não é apenas uma consequência da inflamação local, mas pode também, ao menos em certas circunstâncias, contribuir para esta última. A possibilidade de que a inflamação do leito coronariano seja um fenômeno generalizado e não apenas restrito a uma única placa instável é sugerida pelo relato da presença de múltiplas placas complexas (i. e., com evidências de defeitos estruturais) em pacientes com infarto agudo do miocárdio e sustentada por estudos anatomopatológicos mostrando múltiplas tromboses e fissuras em placas distantes da lesão responsável pelo infarto. Além disso, foi demonstrado que a depleção da mieloperoxidase neutrofílica (i. e., um índice de ativação do neutrófilo) encontra-se aumentada no sangue venoso cardíaco regional de pacientes com angina instável, independentemente do fato de essa região drenar ou não o efluente da lesão responsável pelo quadro clínico[34].

Vários fatores sistêmicos podem potencialmente contribuir para exacerbar uma tendência pró-inflamatória com reflexos locais no ateroma. Entre esses fatores, a dislipidemia, o tabagismo e o diabete melito foram especialmente estudados. Outro fator potencial é a hiper-homocisteinemia. Em particular, a presença de agentes infecciosos como *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae* tem sido repetidamente documentada no ateroma e em grau aumentado nas lesões instáveis. O papel etiopatogênico desses agentes, se específico ou não, tem merecido repetidos debates e está ainda em aberto, considerando-se que a maioria dos ensaios clínicos com antibioticoterapia não conseguiu demonstrar benefício na redução dos eventos isquêmicos agudos. A presença de microvesículas plasmáticas circulantes pode contribuir para amplificar o processo inflamatório[35].

Outros agentes, como citomegalovírus (CMV), herpes vírus, Epstein-Barr vírus e *Helicobacter pylori* também vêm sendo associados ao processo aterosclerótico. A presença de soropositividade para CMV mostrou correlação com maior ocorrência de aterosclerose, reestenose após angioplastia coronariana e esclerose vascular pós-transplante cardíaco. O DNA e os antígenos de CMV têm sido encontrados em placas ateroscleróticas com certa frequência[36].

Inflamação e imunidade nas camadas arteriais

Os processos inflamatórios e da imunidade não participam apenas da aterosclerose, atuam em diversas outras doenças que afetam o leito arterial em diversos níveis como aneurismas e vasculites de grandes, médias e pequenas artérias (Takayasu, arterite de células gigantes, doença de Behçet, púrpura de Henoch-Schönlein, Kawasaki e poliarterite nodosa).

Os aneurismas, que comumente afetam grandes artérias como a aorta, eram considerados uma situação degenerativa, hoje são entendidos como um processo ativo e compartilha alguns dos mecanismos imunológicos e inflamatórios do processo aterosclerótico, assim como as vasculites, que muitas vezes afetam a outra extremidade do leito arterial, os pequenos vasos[1,10].

O papel do micro-RNA, uma visão para o futuro

Os micro-RNA (mi-RNA) são pequenas moléculas de RNA não codificados que regulam a expressão do gene, predominantemente no nível pós-transcripcional. Longe de serem simples reguladores intracelulares, os mi-ARN foram recentemente envolvidos na comunicação intercelular e demonstrou-se sua circulação na corrente sanguínea em formas estáveis. Numerosos estudos têm avaliado o papel de mi-RNA na aterosclerose e aceita-se que mi-RNAestão envolvidos em quase todos os passos de aterogênese, incluindo dano e disfunção endotelial, invasão e ativação de monócitos na parede arterial, formação de lipoproteínas, ativação plaquetária e estimulação de células musculares lisas, quer exercendo efeitos benéficos ou prejudiciais. Portanto, surge a necessidade de saber se a dosagem dos seus níveis no sangue periférico (mi-RNA circulantes) pode servir para fins diagnósticos ou prognósticos em casos de doença aterosclerótica silenciosa ou aguda. O estudo de mi-ARN e sua importância no campo do sistema cardiovascular serve como precursor do crescente envolvimento da genética no futuro da medicina e aponta para o novo e, acima de tudo, para terapias moleculares mais eficazes, que provavelmente irão substituir o regime de medicamentos e intervenções tradicionais[37].

Considerações finais

A revolução no entendimento da fisiopatologia da aterosclerose tem sido focada na inflamação vascular e sistêmica e, por conta disso, tem fornecido uma nova visão sobre os mecanismos da doença. As células que participam ativamente do processo são macrófagos, linfócitos, monócitos, neutrófilos e mastócitos. Elas liberam citocinas inflamatórias, fatores de crescimento, metaloproteinases, fatores quimiotáticos, entre outras substâncias. O processo inflamatório está presente desde a gênese do ateroma, persiste durante sua progressão ao longo de anos e é essencial na instabilização da placa – que causa as síndromes coronarianas agudas. Em vista disso, a aplicação clínica do conceito de que a inflamação participa na aterosclerose tem estimulado a adoção de biomarcadores inflamatórios, sobretudo PCR, que vem sendo utilizada de modo crescente como indicador preferencial de eventos clínicos em pacientes com aterosclerose. Além disso, a redução dos índices inflamatórios é tão importante como a diminuição da LDL na prevenção de eventos cardiovasculares. Tais reduções têm sido observadas, por exemplo, com estatinas. Assim, é possível que no futuro o tratamento do componente inflamatório na aterosclerose seja um alvo terapêutico por si só.

Referências bibliográficas

1. Libby P, Hansson GK. Involvement of the immune system in human atherogenesis: current knowledge and unanswered questions. Lab Invest. 1991;64:5-15.
2. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, Postiglione A, Witztum JL, Palumbo G, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. J Clin Invest. 1997;100:2680-90.
3. Tabas I. Consequences of cellular cholesterol accumulation: basic concepts and physiological implications. J Clin Invest. 2002;110:905-11.
4. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. Circulation. 2005;111:3481-8.
5. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in US deaths from coronary disease, 1980-2000. N Engl J Med. 2007;356:2388-98.
6. Braunwald E. Shattuck Lecture – Cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns and opportunities. N Engl J Med. 1997;337:1360-69.
7. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics, 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2007;115:e69-171.
8. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesion of atherosclerosis. Science. 1973;180:1332-9.
9. Packard RRS, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. Clin Chem. 2008;54:24-38.
10. Libby P, Hansson GK. Inflammation and immunity in diseases of the arterial tree: players and layers. Circ Res. 2015;116:307-311.
11. Higuchi ML, Gutierrez PS, Bezerra HG, Palomino AS, Aiello VD, Silvestre JML, et al. Comparison between adventitial and intimal inflammation of ruptured and nonruptured atherosclerotic plaques in human coronary arteries. Arq Bras Cardiol. 2002;79:20-4.
12. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature. 2002;420:868-74.
13. Da Luz PL, Uint L. Endotélio na aterosclerose; interações celulares e vasomotricidade. In: Da Luz PL, Laurindo FRL, Chagas ACP, eds. Endotélio e doenças cardiovasculares. São Paulo: Atheneu; 2003. p. 133-60.
14. Lee WL, Lee WJ, Chen YT, Liu TJ, Liang KW, Ting CT, et al. The presence of metabolic syndrome is independently associated with elevated serum CD40 ligand and disease severity in patients with symptomatic coronary artery disease. Metabolism. 2006;55:1029-34.
15. Lemos JA de, Zirlik A, Schonbeck U, Varo N, Murphy SA, Khera A, et al. Associations between soluble CD40 ligand, atherosclerosis risk factors, and subclinical atherosclerosis: results from the Dallas Heart Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25:2192-6.
16. Phipps RP. Atherosclerosis: the emerging role of inflammation and the CD40-CD40 ligand system. Proc Natl Acad Sci USA. 2000;97:6930-2.
17. Blankemberg S, Tired L, Bickel C, et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. Circulation. 2002;106:24-30.
18. Fernandes JL, Oliveira RT de, Mamoni RL, Coelho OR, Nicolau JC, Blotta MH, et al. Pentoxifylline reduces pro-inflammatory and increases anti-inflammatory activity in patients with coronary artery disease: a randomized placebo-controlled study. Atherosclerosis. 2008;196:434-42.
19. Boring L, Gosling J, Cleary M, Charo IF. Decreased lesion formation in CCR2 -/- mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. Nature. 1998;394:894-7.
20. Skurk T, Kolb H, Muller-Scholze S, Rohrig K, Hauner H, Herder C. The proatherogenic cytokine interleukin-18 is secreted by human adipocytes. Eur J Endocrinol. 2005;152:863-8.
21. Deo R, Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Meo Neto JP, Morrow DA, et al. Association among plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1, traditional cardiovascular risk factors, and subclinical atherosclerosis. J Am Coll Cardiol. 2004;44:1812-8.
22. Monteiro CMC, Fonseca FAH. Aterosclerose e inflamação. Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2006;3:187-92.
23. Pasceri V, Wu HD, Willerson JT, et al. Modulation of vascular inflammation in vitro and in vivo by peroxisome proliferator activated receptor gamma activators. Circulation. 2000;101:235-8.
24. Metha JL, Li D. Indentification, regulation and function of a novel lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor. J Am Coll Cardiol. 2002;39:1429-35.
25. Li DY, Chen HJ, Staples ED, et al. Oxidized low-density lipoprotein receptor LOX-1 and apoptosis in human aterosclerotic lesion. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2002;7:147-53.
26. Hiuge A, Tenenbaum A, Maeda N, Benderly M, Kumada M, Fisman EZ, et al. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor ligands, bezafibrate and fenofibrate, on adiponectin level. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007;27:635-41.
27. Barbier O, Pineda Torra I, Duguay Y, et al. Pleiotropic actions of peroxisome proliferator-activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002;22:717-26.
28. Li AC, Brown KK, et al. Peroxisome proliferator-actived receptor gamma ligands inhibit development of atherosclerosis in LDL-receptor deficient mice. J Clin Invest. 2000;106:523-31.
29. Ansell BJ. Targeting the anti-inflammatory effects of high-density lipoprotein. Am J Cardiol. 2007;100:3N-9N.
30. Serrano Jr CV, Santos ES, Mangione JA, Schenberg M, Souza JA, Martinez EE, et al. Enhanced inflammatory response following coronary stent implantation in stable angina patients. Int J Cardiol. 2007;118:69-75.
31. Raines EW, Ferri N. Thematic review series: the immune system and atherogenesis, cytokines affecting endothelial and smooth muscle cells in vascular disease. J Lipid Res. 2005;46:1081-92.
32. Sata M, Saiura A, Kunisato A, et al. Hematopoietic stem cells differentiate into cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. Nat Med. 2002; 8:403-9.
33. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation. 2001;104:365-72.
34. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation. 2002;105:1135-43.
35. Libby P, Hansson GK. Inflammation and immunity in disease of arterial tree: players and layers. Circ Res. 2015;116(2):307-11.
36. Bezerra HG, Higuchi ML, Gutierrez PS, Palomino SA, Silvestre JML, Libby P, et al. Atheromas that cause fatal thrombosis are usually large and frequently accompanied by vessel enlargement. Cardiovasc Pathol. 2001;10:189-96.
37. Economou EK, et al. The role of microRNAs in coronary artery disease: from pathophysiology to diagnosis and treatment. Atherosclerosis. 2015;241:624e633.

Hipertensão Arterial 17

Dante Marcelo Artigas Giorgi
Décio Mion Júnior
Luiz Aparecido Bortolotto

SUMÁRIO

Introdução e definições

A hipertensão arterial sistêmica é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial e associa-se frequentemente a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos) e a alterações metabólicas[1].

A pressão arterial sistêmica tem relação direta com os índices de mortalidade cardiovascular e cerebrovascular já a partir de valores de pressão arterial sistólica de 115 mmHg, com a duplicação da ocorrência de eventos a cada 20 mmHg de aumento nos valores da pressão arterial sistólica, independentemente da idade do indivíduo[2,3].

Assim sendo, as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial[1], considerando que a pressão arterial tem relação direta com o risco de eventos mórbidos e de morte em populações, destacam que os limites de pressão arterial considerados normais são arbitrários e, na avaliação dos pacientes, deve-se considerar também a presença de fatores de risco, lesões de órgãos-alvo e doenças associadas. A precisão do diagnóstico de hipertensão arterial depende fundamentalmente dos cuidados dispendidos nas medidas da pressão arterial. Minimizam-se assim os riscos de falsos diagnósticos, tanto de hipertensão arterial quanto da normotensão, e suas repercussões na saúde dos indivíduos e no custo social envolvido.

Existem diversas classificações dos níveis considerados normais e anormais para a pressão arterial aferida de maneira indireta em consultório, sendo as mais utilizadas apresentadas na Tabela 1. Com o advento da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), em que pesem as dificuldades na definição de valores normais para as medidas assim obtidas, duas novas entidades puderam ser definidas com base no resultado da MAPA e nas medidas de pressão em consultório: a hipertensão do avental branco e a hipertensão mascarada. Na hipertensão do avental branco, as medidas de consultório são consistentemente maiores ou iguais a 140/90 mmHg, enquanto a média das pressões de vigília da MAPA são inferiores a 130/85 mmHg. Por outro lado, na hipertensão mascarada, as pressões de consultório estão abaixo de 140/90 mmHg, enquanto as do período de vigília da MAPA estão acima de 130/85 mmHg (Tabela 2). Ambas as condições apontam para um risco cardiovascular que é superior ao do paciente normotenso, chegando próximo ao risco do paciente hipertenso[4].

Epidemiologia da hipertensão arterial

A hipertensão arterial sistêmica não é uma condição que preocupa apenas os países desenvolvidos, trata-se de

Tabela 1. Definição e classificação da pressão arterial sistêmica de acordo com as V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (V DBHA)[6], com a International Society of Hypertension/WHO ISH/WHO[61] e com o VII Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (VII Joint)[62]

Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)	Categoria V DBHA	Categoria ISH/WHO	Categoria VII Joint
< 120	< 80	Ótima	Ótima	Normal
120-129	80-84	Normal	Normal	Pré-hipertensão
130-139	85-89	Limítrofe	Normal alta	Pré-hipertensão
140-159	90-99	Hipertensão estágio 1	Hipertensão grau 1	Hipertensão estágio 1
160-179	100-109	Hipertensão estágio 2	Hipertensão grau 2	Hipertensão estágio 2
≥ 180	≥ 110	Hipertensão estágio 3	Hipertensão grau 3	Hipertensão estágio 2
≥ 140	< 90	Hipertensão sistólica isolada	Hipertensão sistólica isolada	

Obs.: 1. Para o VII Joint, os valores de pressão arterial sistólica ou diastólica definem a classificação do paciente; 2. Quando as pressões sistólica e diastólica de um paciente situam-se em categorias diferentes, a de maior categoria deve ser utilizada para classificação da pressão arterial.

Tabela 2. Valores de pressão arterial (em mmHg) no consultório, na MAPA e na monitorização residencial (MRPA) que caracterizam efeito do avental branco, hipertensão do avental branco e hipertensão mascarada (em mmHg)[1]

	Consultório	MAPA vigília	MRPA
Normotensão	< 140/90	≤ 130/85	≤ 130/85
Hipertensão	≥ 140/90	> 130/85	> 130/85
Hipertensão do avental branco	≥ 140/90	< 130/85	< 130/85
Hipertensão mascarada	< 140/90	> 130/85	> 130/85
Efeito do avental branco	Diferença entre a medida da pressão arterial no consultório e a da MAPA na vigília sem haver mudança no diagnóstico de normotensão ou hipertensão		

um enorme problema de saúde pública no mundo todo. Apesar de contundentes diferenças geográficas, estima-se que a prevalência de hipertensão arterial na população adulta mundial seja de 26%, acometendo em números absolutos algo em torno de 1 bilhão de pessoas, e cerca que dois terços destes hipertensos vivem em países em desenvolvimento[5].

Estimativas fidedignas da prevalência da hipertensão arterial são de fundamental importância não só com o intuito de programar medidas preventivas visando diminuir o aparecimento de novos casos, mas também para o planejamento racional dos serviços de saúde, uma vez que a hipertensão arterial está intimamente relacionada a uma série de doenças cardiovasculares, como doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, doença cerebrovascular e insuficiência renal crônica, que em última análise são as principais causas de morbidade e mortalidade em vários países do mundo, inclusive no Brasil.

Prevalência da hipertensão arterial no Brasil

Até o momento não existem estudos epidemiológicos baseados em uma amostra representativa e aleatória da população brasileira visando estimar a verdadeira prevalência da hipertensão arterial no Brasil[6]. Os dados disponíveis são de estudos populacionais isolados em grande parte concentrados na Região Sudeste, acrescidos de poucos levantamentos nas Regiões Sul e Nordeste.

Esses levantamentos apontam para uma elevada prevalência de hipertensão arterial no Brasil, com números que variam de 22,3 a 43,9 % (Figura 1)[7]. Embora não se tenha precisão, a real prevalência deve estar em torno de 25 a 30% da população adulta brasileira, não sendo muito diferente da observada no Paraguai, o único país sul-americano a ter um estudo populacional de abrangência nacional sobre hipertensão, que apontou prevalência de 28,8%, e dos Estados Unidos, que no levantamento de 2011-2012 mostrou prevalência de 29,1%[8,9].

Implantado desde 2006 em todas as capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal, o VIGITEL tem como objetivo monitorar a frequência e a distribuição dos principais determinantes das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) por inquérito telefônico. Essa implantação se fez por intermédio da Secretaria de Vigilância em Saúde e da Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa, contando com o suporte técnico do Núcleo de Pesquisas Epidemiológicas em Nutrição e Saúde da Universidade de São Paulo (Nupens/USP). Em 2013 foram apresentados os resultados relativos ao sétimo ano (2012) de operação do VIGITEL[10]. A frequência de adultos que relataram diagnóstico médico de hipertensão arterial variou entre 16,6% em Boa Vista e 29,7% no Rio de Janeiro. No sexo mascu-

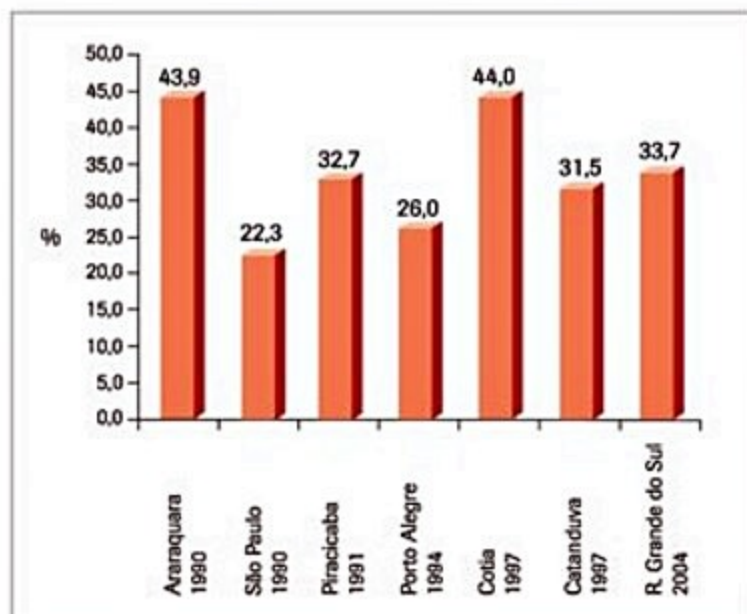



Figura 1. Prevalência de hipertensão arterial (PA > 140/90 mmHg) em algumas cidades brasileiras.
Fonte: Adaptada de Guimarães, 2002[8].

lino, as maiores frequências foram observadas no Rio de Janeiro (25,4%), em Aracaju (24,9%) e no Distrito Federal (24,0%), e as menores em Macapá (14,6%), Porto Velho (14,8%) e São Luís (14,9%). Entre as mulheres, as maiores frequências foram observadas no Rio de Janeiro (33,2%), no Recife (30,4%) e em Maceió (29,4%), e as menores em Boa Vista (16,2%), Palmas (17,4%) e Belém (19,0%). No conjunto da população adulta das 27 cidades estudadas, a frequência de diagnóstico médico prévio de hipertensão arterial foi de 24,3%, sendo maior em mulheres (26,9%) do que em homens (21,3%)[10].

Os dados de incidência de hipertensão arterial, por apresentaram maiores dificuldades de serem levantados, são muito escassos. Na verdade, existe um único trabalho brasileiro que estudou uma população muito específica – trabalhadores de uma indústria petroquímica –, que acompanhada por um período médio de 2 a 9 anos, apresentou uma incidência anual de hipertensão de 19,7 casos novos a cada 1.000 indivíduos[11].

No entanto, em razão do envelhecimento da população brasileira e do aumento da prevalência dos fatores de risco ligados a hipertensão arterial na nossa população, estima-se que a incidência, e consequentemente a prevalência de hipertensão arterial no Brasil aumente nas próximas décadas.

Fatores de risco para a hipertensão arterial

Idade

Já é bem conhecido o fenômeno da elevação linear da pressão arterial com o aumento da idade. Em um estudo de coorte de idosos na cidade de Bambuí/MG, a prevalência de hipertensão arterial entre indivíduos com mais de 60 anos foi de 61,5%, contrastando com a prevalência de 24,8% obtida em uma amostra da população geral da mesma cidade analisada de forma transversal, indicando, portanto, prevalência de hipertensão arterial quase 2,5 vezes maior entre os idosos[12].

Em concordância com esses resultados, um levantamento populacional realizado na cidade de Salvador/BA mostrou prevalência de hipertensão arterial de cerca de 70% entre indivíduos com mais de 60 anos, e a chance de um indivíduo idoso ter o diagnóstico de hipertensão arterial foi cerca de 17 vezes maior quando comparado com um indivíduo jovem entre 20 e 29 anos (*odds ratios*: 17,54)[13]. O diagnóstico de hipertensão arterial também foi mais frequente com o aumento da idade em ambos os sexos no VIGITEL[10].

Etnia

A questão etnia como um fator de risco para o desenvolvimento da hipertensão arterial sempre levantou muitas polêmicas, tanto no Brasil como na literatura internacional. Nos Estados Unidos, a prevalência da hipertensão arterial entre os afrodescendentes, denominados nos trabalhos como "afro-americanos", geralmente é maior do que entre os brancos (39,1 vs. 28,5%; *odds ratios*: 1,61)[14]. Mais recentemente nos Estados Unidos, a prevalência de hipertensão foi mais elevada em adultos de etnia negra (42,1%), comparados com brancos (28%), hispânicos (26%) e asiáticos (24,7%)[9].

No Brasil, com uma população altamente miscigenada, a questão é ainda mais controversa. Um estudo realizado em Salvador/BA só demonstrou uma maior chance de hipertensão arterial ligada à etnia em mulheres pardas e negras (*odds ratios*: 2,00 e 2,93, respectivamente), não demonstrando, no entanto, tal associação entre os homens. Já em um estudo realizado em moldes semelhantes no Rio Grande do Sul, a análise multivariada não demonstrou diferenças entre o risco de hipertensão arterial entre os brancos e não brancos[15].

Sendo a hipertensão arterial uma doença de gênese multifatorial, não nos parece que a questão etnia, principalmente no Brasil, seja um fator de risco independente para o desenvolvimento da hipertensão arterial, embora, como mostrado na Figura 2, essa questão deva ser vista dentro do contexto dos demais fatores de risco para hipertensão arterial.

Excesso de peso e sedentarismo

A seguinte afirmação, retirada da Pesquisa de Orçamentos Familiares do IBGE de 2002-2003, é categórica em afirmar que estamos cada vez mais obesos: "a frequência do excesso de peso na população supera em oito vezes o déficit de peso entre as mulheres e em quinze vezes o da população masculina. Num universo de 95,5 milhões de pessoas de 20 anos ou mais de idade há 3,8 milhões de pessoas (4,0%) com déficit de peso e 38,8 milhões (40,6%) com excesso de peso, das quais 10,5 milhões são consideradas obesas. Esse padrão se reproduz, com poucas variações, na maioria dos grupos populacionais analisados no país"[16].

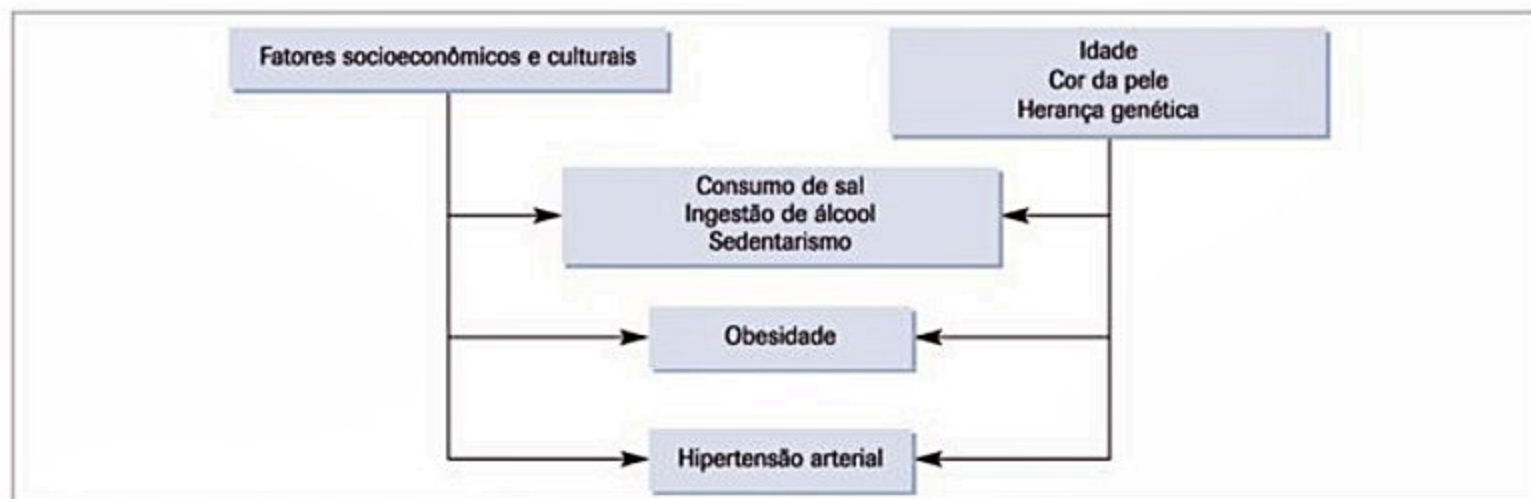



Figura 2. Inter-relação entre os fatores de risco para hipertensão arterial.
Fonte: Adaptada de Barreto et al., 2001[12].

O excesso de peso é um fator de risco para o desenvolvimento da hipertensão arterial, e o acúmulo de gordura no abdome, a obesidade central, marcador de resistência a insulina, está mais fortemente associado ao aumento da pressão arterial.

Por sua vez, o sedentarismo, o fator de risco em termos percentuais mais prevalente na população brasileira – 70% dos brasileiros podem ser considerados sedentários –, além de contribuir para a epidemia de obesidade, também está implicado na gênese da hipertensão arterial, uma vez que indivíduos sedentários apresentam risco 30% maior de desenvolver hipertensão arterial e a prática regular de atividades físicas aeróbicas apresenta efeitos hipotensores[15,17].

Consumo de sal e bebida alcoólica

O consumo de sal é diretamente proporcional aos valores da pressão arterial: quanto maior o consumo de sal de uma população, maior será a prevalência de hipertensão arterial, sendo o contrário também verdadeiro. O consumo médio de sal (NaCl) pelo brasileiro é de cerca 12,6 gramas ao dia, mais que o dobro das 2 g de sódio (5 g de sal/dia) recomendado pela Sociedade Brasileira de Hipertensão, sendo este um dos motivos da elevada prevalência de hipertensão observada no Brasil[18].

Outro hábito pouco saudável, infelizmente onipresente entre os brasileiros, que também contribui para a elevação dos valores da pressão arterial é o uso abusivo do álcool. Um levantamento realizado na cidade do Rio de Janeiro mostrou que a prevalência do consumo de álcool foi de 51%, embora o diagnóstico de alcoolismo só tenha sido firmado em 3% da amostra[19]. Estudo realizado em Salvador mostrou que o consumo excessivo de álcool aumentou o risco de hipertensão arterial em quase duas vezes entre as mulheres (*odds ratio* de 1,91)[15].

Fatores socioeconômicos

Nível socioeconômico mais baixo está associado a uma maior prevalência de hipertensão arterial. Em um levantamento realizado entre os funcionários do HCF-MUSP, a análise multivariada mostrou que o principal determinante para a hipertensão arterial foi a renda familiar menor que R$ 1.000,00 ao mês (*odds ratio* de 1,65), mais importante inclusive que a obesidade (*odds ratio* de 1,12) e cor da pele (*odds ratio* de 1,54)[20].

Hábitos dietéticos pouco saudáveis, incluindo maior consumo de sal e ingestão de álcool, índice de massa corpórea mais elevado, maior estresse psicossocial, menor acesso aos cuidados de saúde e nível educacional mais baixo são as possíveis explicações para tal observação.

No VIGITEL[10], entre as mulheres, destacou-se a associação inversa entre o nível de escolaridade e o diagnóstico da doença: enquanto 44,6% das mulheres com até 8 anos de escolaridade referiram diagnóstico de hipertensão arterial, a mesma condição foi observada em 13,2% das mulheres com 12 ou mais anos de escolaridade. Para os homens, o diagnóstico da doença também foi mais frequente entre os que estudaram até 8 anos.

Morbidade e mortalidade da hipertensão arterial no Brasil

Não é de hoje que os brasileiros estão falecendo em maior número decorrente das "doenças crônicas não transmissíveis". No país como um todo, desde 1960, já se atingiu o chamado ponto de transição epidemiológica, em que a mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis começou a superar a das doenças infecciosas.

Entre as doenças crônicas não transmissíveis, as doenças cardiovasculares aparecem em destaque como as principais causas de mortalidade em nosso meio, sendo a hipertensão arterial sistêmica um dos principais determinantes desses agravos de saúde.

De acordo com o Ministério da Saúde, em 2011 o número de óbitos por doenças cerebrovasculares foi 100.751, enquanto o devido à doença isquêmica coronariana foi de 103.486. No mesmo período, o número de internações para doença hipertensiva por 10.000 habitantes foi 6,49[21].

Estudo realizado em países da América Latina, incluindo o Brasil, que levantou os principais determinan-

tes de infarto agudo do miocárdio, mostrou na análise multivariada a hipertensão arterial como o principal fator de risco para essa condição (*odds ratios*: 2,81)[22].

Fisiopatologia

Mais de 90% dos casos de hipertensão arterial são de origem desconhecida e tendem a se agrupar em famílias, podendo representar um grupo de doenças ou síndromes de base genética resultantes da herança de diferentes anormalidades bioquímicas[23,24]. Os fenótipos resultantes podem ser modulados por fatores ambientais com consequente variação na intensidade e gravidade da elevação da pressão arterial, no tempo para seu aparecimento e nas lesões dos órgãos-alvo.

Diversos mecanismos fisiopatológicos foram identificados na gênese da hipertensão arterial primária[25]:

- Aumento da atividade do sistema nervoso simpático.
- Aumento da produção de hormônios retentores de sódio e vasoconstritores.
- Aumento persistente da ingestão de sódio durante a vida.
- Ingestão inadequada de potássio e cálcio.
- Aumento da secreção ou secreção inapropriada de renina com consequente aumento na produção de angiotensina II e aldosterona.
- Deficiência na produção de vasodilatadores como prostaciclinas, óxido nítrico (NO) e peptídeos natriuréticos.
- Alterações na expressão do sistema calicreína-cinina.
- Anormalidades dos vasos de resistência, incluindo lesões seletivas da microvasculatura renal.
- Diabete melito e resistência à insulina.
- Obesidade.
- Aumento na atividade de fatores de crescimento vascular.
- Alterações dos receptores adrenérgicos influenciando a frequência cardíaca, a resposta inotrópica do coração e o tônus vascular.
- Alterações no transporte iônico celular.
- Aumento da rigidez arterial, responsável direta pela hipertensão arterial do paciente idoso.

Recentemente, vêm-se acumulando evidências na demonstração de que anormalidades vasculares estruturais e funcionais como disfunção endotelial, aumento do estresse oxidativo e remodelamento vascular podem ocorrer antes do aparecimento da hipertensão arterial e contribuem para a sua patogenia[26].

Genética

Existem evidências da influência genética na origem da hipertensão arterial, baseadas em estudos com gêmeos que mostram maior concordância da pressão arterial em gêmeos monozigóticos do que em dizigóticos e em estudos populacionais que mostram haver maior similaridade na pressão arterial intrafamiliar do que entre famílias[25]. Ao lado desses aspectos, foram descritas mutações em 10 genes que causam formas mendelianas de hipertensão arterial e em 9 genes causando hipotensão arterial[23]. Todas essas mutações causam alterações na absorção renal de sódio, reforçando a hipótese de Guyton[27] de que o aparecimento da hipertensão arterial depende de disfunção renal geneticamente determinada que promove retenção de sódio e água. A forma monogênica de hipertensão arterial mais bem estudada é a síndrome de Liddle[28]. Nessa forma rara de hipertensão arterial há ativação constitutiva dos canais epiteliais de sódio, resultando em retenção de sódio nos túbulos coletores renais, com desenvolvimento de hipertensão arterial grave, resistente ao tratamento. Os pacientes apresentam, tipicamente, hipertensão dependente de volume, com baixa concentração de renina e aldosterona plasmáticas. A amilorida reduz a atividade dos canais epiteliais de sódio e é eficaz para diminuir a pressão arterial dos pacientes com síndrome de Liddle[28].

Na maioria dos casos a hipertensão arterial resulta de uma complexa interação de fatores genéticos e ambientais. Embora estudos genéticos por técnica de *linkage* ou de genes candidatos venham sendo realizados com identificação de variantes genéticas ligadas a aumento da pressão arterial, o impacto da presença dessas variantes não mostra associações consistentes e reprodutíveis sobre a pressão arterial em populações maiores[26]. Assim, a demonstração de causas genéticas comuns para a gênese da hipertensão arterial na população geral permanece difícil de ser descrita.

Sistema nervoso simpático

O aumento da atividade do sistema nervoso simpático promove elevação da pressão arterial e contribui para o desenvolvimento e manutenção da hipertensão arterial por meio de estímulo ao coração, rins e vasos periféricos promovendo aumento do débito cardíaco, retenção de volume e aumento da resistência arterial periférica[29]. Além disso, a alteração do balanço autonômico, com aumento do tônus simpático e redução do parassimpático, associa-se a diversas anormalidades metabólicas, tróficas e de viscosidade sanguínea que estão relacionadas com o aumento de mortalidade e morbidade cardiovasculares[30] (Figura 3). Os mecanismos envolvidos na hiperatividade do sistema nervoso simpático são complexos e envolvem alterações das vias centrais e periféricas do barorreflexo e do quimiorreflexo[31]. O reflexo dos barorreceptores arteriais, aórtico e carotídeos, adapta-se à elevação da pressão arterial nos pacientes hipertensos e retorna a sua ação normal quando a pressão arterial é normalizada. A readaptação dos barorreceptores ajuda a manter as reduções da pressão arterial e parece ter implicações clínicas importantes. Existem também evidências da participação do quimiorreflexo na gênese da hipertensão arterial. Quando ocorrem apneia e hipóxia existe uma grande ativação do sistema nervoso simpático[32]. Na prática clínica, o fato de pacientes com apneia obstrutiva do sono mostrarem

↑ tônus simpático / ↓ tônus parassimpático

Metabólico:
Resistência à insulina
Dislipidemia
Downregulation metabólico

Trófico:
Aumento de catecolaminas
Níveis elevados de renina e angiotensina
Hiperinsulinemia
Aumento da pressão e do estresse de cisalhamento

Hemodinâmico:
Frequência cardíaca aumentada
Rarefação vascular
Vasoconstrição

Trombótico:
Redução do volume plasmático
Aumento do hematócrito
Ativação plaquetária
Pró-coagulação

Resultado:
Diabete
Aterosclerose
Disfunção endotelial
Ganho de peso

Resultado:
Hipertrofia vascular
Hipertrofia de ventrículo esquerdo
Disfunção endotelial

Resultado:
Arritmia
Diminuição da reserva de vasodilatação
Diminuição da reserva de O_2
Isquemia tecidual

Resultado:
Trombose

Figura 3. Papel do sistema nervoso simpático na fisiopatogênese das doenças cardiovasculares.

aumento importante da atividade do sistema nervoso simpático durante o sono, e também durante a vigília, parece contribuir para o aparecimento e agravamento da hipertensão arterial nessa população.

A estimulação crônica dos receptores simpáticos induz remodelamento vascular e hipertrofia do ventrículo esquerdo não só por ações diretas e indiretas da própria epinefrina, mas também pela produção de diversos fatores tróficos[30]. Por outro lado, a estimulação simpática renal está aumentada em pacientes hipertensos e poderia, por mecanismos ligados a diminuição da excreção de sódio e água e consequente expansão do volume intravascular, contribuir para a patogênese da hipertensão arterial[33].

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

A angiotensina II aumenta a pressão arterial em consequência a diversas de suas ações: vasoconstrição por ação direta, estimulação da síntese e liberação da aldosterona, aumento da reabsorção tubular de sódio (por ação direta ou via ação da aldosterona), estímulo de sede e de liberação de hormônio antidiurético, e por aumento da atividade simpática mediada por suas ações no sistema nervoso central[25]. Essas ações são decorrentes de estímulo do receptor AT1 da angiotensina II. Vale ressaltar que a angiotensina II promove a hiperplasia e a hipertrofia de células musculares cardíacas e dos vasos. A ativação do receptor AT1 estimula diversas tirosina-quinases que, por sua vez, promovem a fosforilação dos resíduos de tirosina de diferentes proteínas. Isso ocasiona vasoconstrição, crescimento e proliferação celulares. A ação da angiotensina II no receptor AT2, por outro lado, estimula a produção de fosfatase, que inativa a MAP-quinase (*mitogen-activate protein kinase*), uma das principais enzimas envolvidas na transdução de sinais do receptor AT1 (Figura 4). Portanto, a ativação do receptor AT2 leva a efeitos opostos aos da ativação do receptor AT1, com vasodilatação, diferenciação celular e inibição do crescimento celular[25].

A produção local de angiotensina II é controlada pela enzima de conversão da angiotensina (ECA) e outras proteases, incluindo a quimase, e foi observada em diversos tecidos, incluindo parede vascular, coração, cérebro e adrenais. A atividade do SRAA local pode ter um importante papel no remodelamento dos vasos de resistência e no desenvolvimento de lesões de órgãos-alvo em hipertensos (hipertrofia do ventrículo esquerdo, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular encefálico, progressão da doença renal, infarto do miocárdio, aterosclerose, entre outros). Um outro mecanismo importante de lesões cardiovasculares relacionado à angiotensina II é o estímulo à produção de superóxidos e consequente estímulo a trombose, inflamação, vasoconstrição e lesão vascular[34] (Figura 5).

Mais recentemente, evidências experimentais e em seres humanos mostraram a existência de um braço relaxante do sistema renina-angiotensina-aldosterona mediado pelos receptores AT2 de angiotensina II e pelos receptores Mas da angiotensina 1-7. A angiotensina 1-7 tem propriedades opostas à angiotensina II, promovendo vasodilatação, antiproliferação muscular e antiagregação plaquetária[35]. Nesse aspecto, estudos mostram que mulheres que desenvolvem pré-eclâmpsia têm menor quantidade de angiotensina 1-7 disponível para agir nos receptores Mas[35].

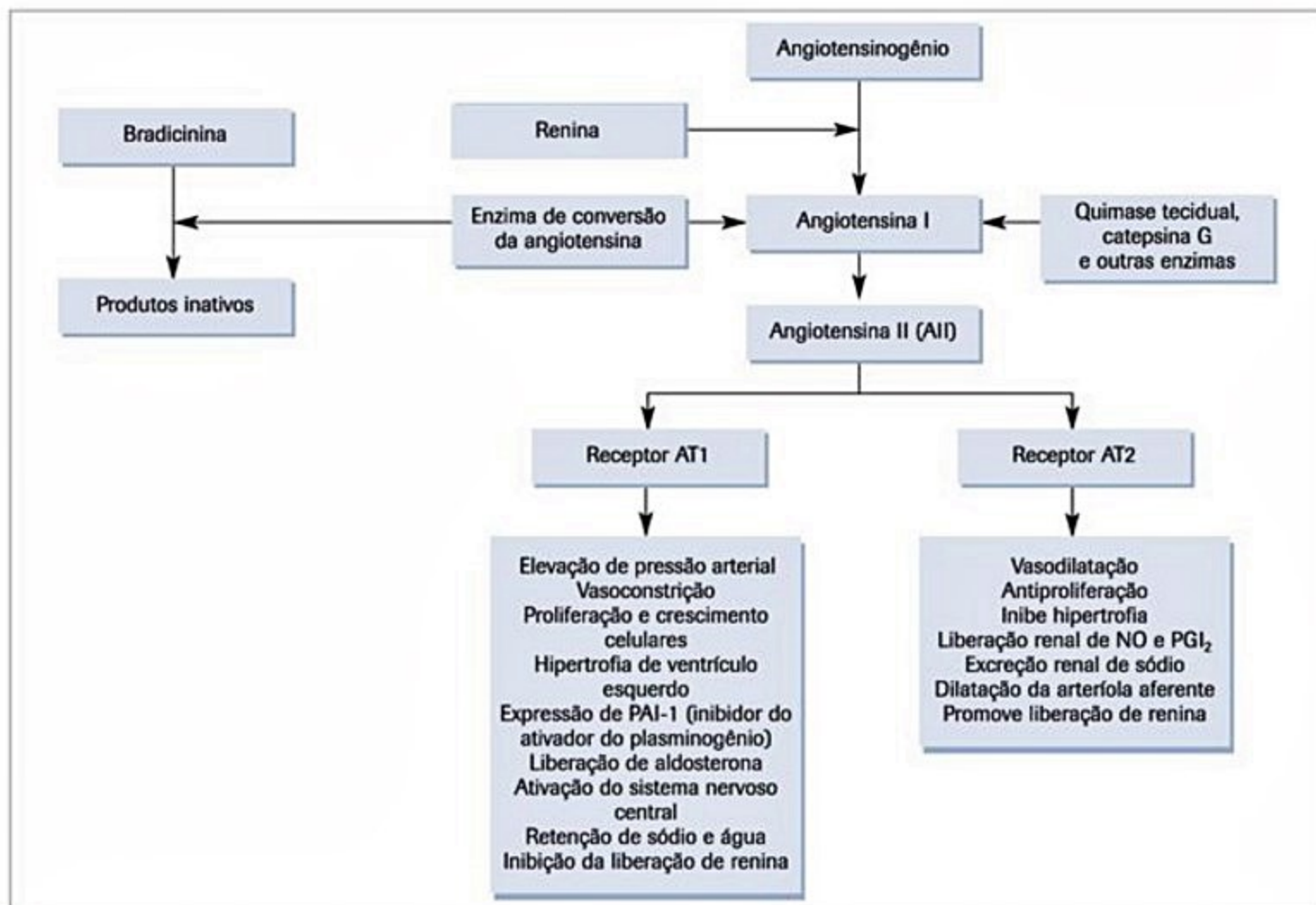



Figura 4. Diagrama esquemático do sistema renina-angiotensina-aldosterona, destacando as ações da angiotensina II nos receptores AT1 e AT2. Notem-se os antagonismos dessas ações.

A aldosterona está relacionada ao desenvolvimento de fibrose intra e perivascular e de fibrose intersticial no coração. Seu papel na gênese da hipertensão arterial vem sendo mais bem estudado nos últimos anos. As evidências mostram que o excesso de aldosterona como um fator causal ou agravante da hipertensão arterial pode ser mais comum do que se imaginava[36].

Reatividade vascular e disfunção endotelial

Os pacientes hipertensos apresentam maior resposta vasoconstritora à infusão de norepinefrina do que os normotensos[37]. Isso ocorre também em filhos normotensos de pais hipertensos quando comparados com filhos de pais normotensos, sugerindo que a hipersensibilidade tem origem genética, não estando ligada à elevação da pressão arterial[38]. Um dos fatores que possivelmente está relacionado ao aumento da sensibilidade vascular aos estímulos vasoconstritores é a presença da disfunção endotelial. O óxido nítrico (NO) é um potente vasodilatador, inibidor da adesão e agregação plaquetária e supressor da migração e proliferação das células musculares lisas vasculares[39]. A sua produção pela célula endotelial é estimulada por diversos fatores, que incluem alterações da pressão arterial, estresse de cisalhamento (*shear stress*) e estiramento pulsátil. O NO tem importância na regulação da pressão arterial, do fluxo sanguíneo dos tecidos, dos mecanismos de trombose e da aterosclerose. O sistema vascular normal está exposto ao tônus vasodilatador dependente do NO; por outro lado, em hipertensos, há diminuição da vasodilatação mediada pelo endotélio (via ação do NO). Existem evidências de que o aumento do estresse oxidativo, com maior produção de radicais superóxido, está relacionado à inativação do NO e consequente disfunção endotelial[26].

Aspectos renais

A hipótese de que uma doença renal microvascular primária pudesse ser responsável pelo desenvolvimento da hipertensão arterial sistêmica foi testada em diversos modelos experimentais[26]. A teoria atual é que ocorra uma lesão renal subclínica, progressiva ao longo do tempo, e que leva ao desenvolvimento de lesão da arteríola aferente e túbulo-intersticial[40] (Figura 6). Numa primeira fase, sobre um rim normal, a lesão poderia ser iniciada por diversos fatores, incluindo aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático, principalmente quando facilitados pela presença de fatores genéticos que aumentem a absorção de sódio ou limitem a sua filtração (p. ex., redução no número total de néfrons). Numa segunda fase, esses estímu-

Angiotensina II
Receptor AT1
Elevação do estresse oxidativo

Monócitos
Atração – MCP-1
Ativação
Expressão CD11b/18
Hematopoiese

Músculo liso vascular
Contração
Migração
Proliferação
Apoptose
Citocinas
Fatores de crescimento
Metaloproteases da matriz

Células endoteliais
Disfunção endotelial
Adesão de monócitos
ICAM-1; VCAM-1
Apoptose
Citocinas
Fatores de crescimento

Lípides
Oxidação
Captação de LDLox
Expressão de LOX-1

Coagulação
PAI-1
tPA

Formação de placa
Disfunção endotelial/ diminuição do NO
Ruptura de placa – trombose

Figura 5. Mecanismos de lesão vascular relacionados à ação da angiotensina II e mediados pelo estresse oxidativo.
ICAM: *intercellular adhesion molecule*; LDOox: LDL-colesterol oxidada; LOX-1: receptor de LDL-colesterol oxidada; MCP-1: *monocyte chemoattractant protein-1*; NO: óxido nítrico; PAI-1: *plasminogen activator inhibitor-1*; VCAM: *vascular cell adhesion molecule*.

los resultariam em vasoconstrição renal, que poderia levar a isquemia renal, estimulando a migração local de leucócitos e a produção de espécies reativas de oxigênio. Além disso, a geração local de angiotensina II tem sido apontada como um outro estímulo para as alterações hemodinâmicas (aumento da resistência vascular, diminuição do coeficiente de ultrafiltração e redução da filtração de sódio) e estruturais (doença microvascular renal) que levam ao aparecimento da hipertensão arterial[26]. Na terceira fase, as alterações renais que são observadas em pacientes hipertensos (mudança da curva pressão-natriurese e aumento da pressão de perfusão renal) estão presentes, mantendo e modulando a hipertensão arterial sensível ao sal.

Remodelamento vascular e rigidez arterial

As principais características do sistema arterial na hipertensão essencial incluem remodelação de artérias pequenas e grandes, com alterações funcionais associadas. As mudanças estruturais e geométricas de pequenas artérias incluem remodelação eutrófica interna e rarefação na microcirculação. Essas mudanças levam a um aumento na parte estrutural da resistência vascular, aumentam a resposta vasoconstritora para diversos agentes e prejudicam a autorregulação do fluxo sanguíneo para os diversos órgãos. As alterações geométricas e estruturais de grandes artérias são variavelmente associadas com remodelamento e enrijecimento, dependendo do local da artéria. Essas alterações desempenham um papel importante na geração de reflexão de ondas de pressão e consequente aumento da pressão sistólica e da pressão de pulso[41]. Este é o principal mecanismo do desenvolvimento da hipertensão sistólica no paciente idoso. A *cross-talk* entre a pequena e grande circulação exerce um efeito sinérgico em órgãos-alvo, principalmente por meio do excesso de energia pulsátil, que é transmitida como pressão sistólica central ou pressão de pulso. Os principais parâmetros de alterações de grandes e pequenas artérias, ou seja, rigidez arterial, pressão sistólica central e pressão de pulso e relação espessura-lúmen das artérias pequenas de resistência, têm valor preditivo independente para eventos cardiovasculares e complicações renais em pacientes com hipertensão arterial[41].

Aspectos clínicos

Quadro clínico

A história clínica e o exame físico do paciente hipertenso devem ser orientados para a confirmação da elevação da pressão arterial e definição do diagnóstico de hipertensão arterial, para a identificação de fatores de risco cardiovascular associados, pesquisa de lesões de órgãos-alvo e doenças cardiovasculares e pesquisa de causas se-

Elevação da atividade do sistema nervoso simpático
Elevação da atividade do sistema renina-angiotensina
Diminuição de potássio
Uso de vasoconstritores (p. ex. ciclosporina)

Fase 1
Rim normal e filtração/absorção renal de sódio normal

Vasoconstrição renal

Isquemia tubular e inflamação intersticial (leucócitos, oxidantes)

Arteriolopatia preglomerular (proliferação de células musculares lisas)

Fase 2
Lesão renal discreta e subclínica

Elevação da expressão vasoconstritora
Diminuição da expressão vasodilatadora

Elevação da resistência vascular renal
Diminuição do fluxo sanguíneo renal
Diminuição da filtração glomerular por néfron
Diminuição do coeficiente de ultrafiltração

Efeitos tubulares

Elevação da excreção de sódio

Elevação da reabsorção de sódio

Diminuição da filtração de sódio

Retenção de sódio

Elevação da pressão arterial

Elevação da pressão arterial

Elevação da pressão de perfusão renal nas lesões vasculares existentes

Modificação da curva pressão-natriurese

Diminuição da isquemia tubular e normalização da filtração/absorção renal de sódio

Fase 3
Rim da hipertensão arterial e filtração/absorção renal de sódio normal

Figura 6. Hipótese para o desenvolvimento da hipertensão arterial sensível a sal.
Fonte: Adaptada de Romero e Reckelhoff, 1999[34].

cundárias da elevação da pressão arterial. A avaliação por exames complementares irá auxiliar os achados de história e exame físico na definição desses objetivos.

Os dados relevantes da história clínica são listados na Tabela 3, e ajudam a definir as principais características do paciente com hipertensão arterial[42]. É importante destacar a importância de alguns dados da identificação e de hábitos de vida do paciente, que auxiliam na caracterização do risco individual e também na melhor abordagem terapêutica do paciente, incluindo a adoção de hábitos saudáveis. Por exemplo, pacientes obesos, idosos e afrodescendentes são mais propensos a apresentarem hipertensão resistente, isto é, com maior dificuldade de controle apesar do uso de várias medicações[43]. A pressão arterial aumenta progressivamente com a idade, atingindo uma prevalência de 60% em indivíduos acima de 65 anos, sendo predominante nessa faixa etária a elevação da pressão sistólica[44]. Indivíduos afrodescendentes têm maior prevalência de hipertensão arterial, principalmente entre as mulheres e com maiores complicações, salientando a importância da identificação da etnia no paciente hipertenso[42]. O excesso de peso também é um fator predisponente ao aumento da pressão arterial, podendo ser responsável por 20 a 30% dos casos de hipertensão arterial[1], enquanto os indivíduos sedentários apresentam risco aproximadamente 30% maior de desenvolver hipertensão que os ativos, por isso a relevância de se conhecer o padrão alimentar e de atividade física do paciente. Além

Tabela 3. Dados relevantes da história clínica do paciente hipertenso

Identificação	Sexo, idade, cor da pele, profissão, procedência
História atual	Duração conhecida de hipertensão arterial e níveis de pressão arterial de consultório e domiciliar, medicação em uso, adesão, eficácia e reações adversas aos tratamentos prévios
Sintomas	Relacionados a lesões de órgãos-alvo e doenças associadas (Tabela 4) ou causas secundárias (Quadro 4)
Fatores de risco modificáveis	Tabagismo, dislipidemia, sobrepeso e obesidade, sedentarismo, etilismo
Avaliação dietética	Consumo de sal, bebidas alcoólicas, gordura saturada, cafeína e ingestão de fibras, frutas e vegetais
Medicações em uso	Consumo anterior ou atual de medicamentos ou drogas que podem elevar a pressão arterial ou interferir em seu tratamento
Antecedentes pessoais	Baixo peso ao nascimento
	História prévia de gota, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, pré-eclâmpsia/eclâmpsia, doença renal, doença pulmonar obstrutiva crônica, disfunção sexual e apneia do sono
Perfil psicossocial	Fatores ambientais e psicossociais, sintomas de depressão, ansiedade e pânico, situação familiar, condições de trabalho e grau de escolaridade

disso, a determinação do consumo de sal é muito importante, pois o excesso de sódio na alimentação contribui muito para o desenvolvimento da hipertensão arterial e também para a dificuldade do seu controle[45]. O consumo elevado de bebidas alcoólicas também contribui para o aumento da pressão arterial, e a magnitude do efeito está associada à quantidade de etanol e à frequência de ingestão. Outro dado importante da história é o consumo de medicamentos e substâncias que podem elevar a pressão arterial, como os anticoncepcionais orais, os anti-inflamatórios não hormonais e hormonais, anorexígenos, cocaína e descongestionantes nasais, entre outros.

Cerca de 90% dos pacientes com diagnóstico de hipertensão arterial são assintomáticos. Alguns sintomas não especificamente relacionados à pressão arterial elevada podem ser relatados pelos pacientes, como cefaleia, tonturas e indisposição geral[46]. Na maioria das vezes, a cefaleia é cervical e está associada a tensão muscular ou quadros de enxaqueca não secundários à hipertensão arterial. A hipertensão arterial é causa de cefaleia importante apenas nos estágios mais graves, como a hipertensão maligna ou a encefalopatia hipertensiva, e nesses casos é holocrâneana, associada habitualmente a distúrbios visuais. A maioria dos sintomas relacionados à doença hipertensiva é relatada pelos pacientes na presença de lesões em órgãos-alvo da hipertensão arterial (Tabela 4), como insuficiência cardíaca, coronariana ou renal, até mesmo sintomas de doença cerebrovascular[44].

Os sintomas mais frequentemente associados a um comprometimento cardíaco no hipertenso são a dispneia e a dor precordial, que pode existir mesmo na ausência de disfunção ventricular ou doença coronariana. A dispneia desencadeada por esforços no paciente hipertenso pode estar associada tanto à disfunção sistólica que caracteriza a miocardiopatia hipertensiva, quanto à disfunção diastólica resultante de hipertrofia ventricular esquerda, observada em cerca de 40% dos pacientes[47].

Alguns dados da história clínica podem indicar predominância da disfunção sistólica ou da disfunção diastólica no mecanismo da insuficiência cardíaca do paciente hipertenso. A disfunção diastólica isolada é mais frequentemente observada em pacientes com hipertensão acelerada-maligna que apresentam graus acentuados de hipertrofia ventricular, em pacientes idosos e preferencialmente em mulheres[47]. Já a disfunção predominantemente sistólica ocorre mais comumente na quinta década, em pacientes de raça negra, e com maior tempo de diagnóstico de hipertensão arterial[47].

A presença de dor precordial em pacientes hipertensos é relativamente frequente e pode significar a associação de doença coronariana ou ser consequência das alterações de microcirculação coronariana encontradas na hipertensão arterial, principalmente na presença de hipertrofia ventricular[48]. A dor precordial não associada à obstrução de artérias coronárias epicárdicas no hipertenso é atípica em localização e duração e é desencadeada

Tabela 4. Sintomas das principais repercussões de órgãos-alvo da hipertensão arterial

Órgão	Síndrome clínica	Sintoma
Coração	Insuficiência cardíaca	Dispneia aos esforços, ortopneia, palpitações, edema de membros inferiores
	Insuficiência coronariana	Dor precordial aos esforços ou desencadeada por estresse emocional
Rins	Insuficiência renal	Edema matutino, principalmente faces; palidez; anorexia; perda de peso; náuseas e vômitos; noctúria; diminuição do volume urinário
Retina	Retinopatia hipertensiva	Embaçamento visual, fosfenas, escotomas, diminuição da acuidade visual, amaurose
Cérebro	Doença cerebrovascular	Diminuição da função cognitiva e da atividade motora; paresia; plegia; parestesias

mais comumente por elevações súbitas da pressão arterial do que por esforços.

O envolvimento renal no paciente hipertenso é em geral assintomático, nos graus mais leves, e o sintoma mais precoce é a noctúria (inversão do ritmo de diurese, consequência da perda de capacidade de concentração urinária). Em estágios mais avançados de disfunção renal, sintomas associados à uremia podem aparecer, como, oligúria, fraqueza generalizada, inapetência, náuseas, vômitos e palidez cutânea[44].

Distúrbios visuais são frequentemente referidos pelos pacientes com hipertensão arterial, principalmente escotomas (pontos escuros) e fosfenas (pontos brilhantes), podendo chegar até a amaurose bilateral, associada a graves lesões retininanas[44]. Sintomas do envolvimento cerebral pela hipertensão arterial são observados nas formas mais graves de complicações hipertensivas, como a hipertensão maligna, a encefalopatia hipertensiva e no acidente vascular cerebral. A hipertensão arterial também pode acelerar o declínio da função cognitiva observada com o envelhecimento[49], e manifestações precoces de alterações da memória ou perda de capacidade de concentração podem ser observadas mesmo em formas mais leves de hipertensão arterial[50].

Exame físico

O exame físico do paciente hipertenso é realizado para confirmar os valores elevados da pressão arterial e para identificar possíveis lesões de órgãos-alvo ou sinais sugestivos de causa secundária da hipertensão arterial. Os dados mais relevantes do exame físico para a avaliação do paciente hipertenso estão descritos no Quadro 1[1,42].

Medida da pressão arterial

O método mais utilizado para medida da pressão arterial na prática clínica é o indireto, com técnica auscultatória e esfigmomanômetro de coluna de mercúrio ou aneroide, ambos calibrados. Atualmente, em razão dos riscos de intoxicação, não se recomenda mais o uso de coluna de mercúrio, dando-se preferência ao aneroide ou digital. A medida da pressão arterial deve ser realizada com manguitos de tamanho adequado à circunferência do braço, respeitando a proporção largura/comprimento de 1:2. A posição recomendada para a medida da pressão arterial é a sentada, após 5 minutos de repouso, sem que o paciente fale ou se movimente durante a medida, com o braço repousado sobre uma mesa. Recomenda-se realizar três aferições da pressão arterial, sendo considerada a média das duas últimas para o valor final[1]. Uma recomendação importante é evitar as aproximações de valores para final 0 ou 5, isto é, deve-se sempre descrever os valores exatos aferidos.

O diagnóstico de hipertensão arterial é confirmado pela presença de medidas de pressão arterial maior ou igual a 140/90 mmHg obtidas em pelo menos três avaliações médicas, conforme já descrito[1]. Os valores que permitem classificar os indivíduos adultos acima de 18 anos, de acordo com os níveis de pressão arterial, estão apresentados na Tabela 1. Atualmente, a medida realizada fora do consultório, no domicilio ou obtida pela monitorização de pressão arterial de 24 horas (MAPA), auxilia no diagnóstico de outras importantes formas de hipertensão: hipertensão do avental branco e hipertensão mascarada. Os valores atualmente adotados para essas situações clínicas de acordo com as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão[1] são apresentados na Tabela 2.

Quadro 1. Dados relevantes do exame físico do paciente portador de hipertensão arterial

- Sinais vitais: aferição da pressão arterial nas posições sentada, deitada e em pé; frequência cardíaca
- Obtenção das medidas antropométricas:

a) circunferências da cintura (C = no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca lateral) e do quadril (Q = no nível do trocanter maior) e cálculo da relação cintura/quadril (C/Q)

Limite de normalidade: mulheres – C = 88 cm e C/Q = 0,85; homens – C = 102 cm e C/Q = 0,95

b) obtenção de peso e altura e cálculo do índice de massa corporal – [IMC = peso (kg)/altura^2 (m)]

Sobrepeso – 25 ≤ IMC < 30 kg/m^2 e obesidade – IMC ≥ 30 kg/m^2

- Inspeção: fácies e aspectos sugestivos de hipertensão secundária
- Pescoço: palpação e ausculta das artérias carótidas, verificação da presença de estase venosa e palpação de tireoide
- Exame do precórdio: ictus visível e/ou palpável sugestivo de hipertrofia ou dilatação do ventrículo esquerdo; bulhas arrítmicas; terceira bulha, que indica disfunção sistólica ventricular; quarta bulha, que sinaliza disfunção diastólica do ventrículo esquerdo; hiperfonese de segunda bulha em foco aórtico; sopro sistólico no foco mitral sugestivo de insuficiência mitral associada, e sopros sistólico (hiperfluxo pela via de saída ventricular ou estenose aórtica) e diastólico (insuficiência aórtica)
- Exame do pulmão: ausculta de estertores, roncos e sibilos sugestiva de congestão pulmonar
- Exame do abdome: massas abdominais indicativas de rins policísticos, hidronefrose, tumores e aneurismas; identificação de sopros abdominais sugestivos de estenose de aorta ou artérias renais
- Extremidades: palpação de pulsos braquiais, radiais, femorais, tibiais posteriores e pediosos, para pesquisa de doença arterial periférica ou coarctação de aorta; avaliação de eventual edema

Se houver suspeita de doença arterial obstrutiva periférica, deve-se determinar o índice tornozelo-braquial (ITB)*

- Exame neurológico sumário
- Exame de fundo do olho: identificar estreitamento arteriolar, cruzamentos arteriovenosos patológicos, hemorragias, exsudatos e papiledema

* Para o cálculo do ITB, utilizam-se os valores de pressão arterial do braço e tornozelo. ITB direito: pressão tornozelo direito/pressão braço direito. ITB esquerdo: pressão tornozelo esquerdo/pressão braço esquerdo. Interpretação: normal: acima de 0,9. Obstrução leve: 0,71-0,90. Obstrução moderada: 0,41-0,70. Obstrução grave: 0,00-0,40.

Exames complementares

Os exames complementares obrigatórios para uma avaliação mínima inicial do paciente hipertenso estão apresentados no Quadro 2. A dosagem de creatinina sérica e o respectivo cálculo da taxa de filtração glomerular ou clearance e, a análise de urina, permitem avaliar o comprometimento renal da hipertensão ou a presença de possível nefropatia associada. A dosagem do íon potássio, quando em níveis inferiores ao valor de referência, possibilita rastrear a existência de uma possível causa secundária (hiperaldosteronismo primário), ou quando em níveis mais elevados, auxiliar na escolha terapêutica. As dosagens de glicemia, colesterol e triglicérides contribui na estimativa do risco cardiovascular do paciente ao identificar diabete melito e dislipidemias associadas. O eletrocardiograma convencional fornece informações sobre alterações do ritmo cardíaco e pode evidenciar sinais de sobrecarga ventricular esquerda ou de isquemia miocárdica[50].

Exames complementares adicionais

Outros exames complementares adicionais podem ser solicitados para melhor avaliação do risco e das repercussões clínicas da hipertensão arterial, orientados pela história clínica, exame físico e pelos exames complementares básicos. Em pacientes hipertensos diabéticos, com síndrome metabólica ou com três ou mais fatores de risco cardiovascular, recomenda-se a pesquisa de microalbuminúria (índice albumina/creatinina) em amostra isolada de urina (mg de albumina/g de creatinina ou mg de albumina/mmol de creatinina). Os valores do índice < 30 mg/g ou < 2,5 mg/mmol são considerados normais, enquanto valores entre 30 e 300 mg/g ou 2,5 a 25 mg/mmol definem a microalbuminúria[51].

Em pacientes que apresentam glicemia de jejum entre 100 e 125 mg/dL recomenda-se determinar a glicemia 2 horas após sobrecarga oral de glicose (75 g) ou dosagem de hemoglobina glicosilada.

O ecocardiograma pode ser solicitado em pacientes com hipertensão arterial estágios 1 e 2, sem sinais de sobrecarga ventricular ao eletrocardiograma, mas que tenham três ou mais fatores de risco, com o intuito de detectar hipertrofia ventricular, importante preditor de risco cardiovascular. O exame deve ser indicado para hipertensos com sintomas e sinais de insuficiência cardíaca, para avaliação da função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, ou então quando o exame físico sugere a presença de valvopatia associada.

A monitorização ambulatorial de pressão arterial de 24 horas pode ser indicada para avaliação da hipertensão arterial ou efeito do avental branco (PA ≥ 140/90 mmHg no consultório e < 130/85 mmHg ao MAPA), para a suspeita de episódios de hipotensão, na suspeita de hipertensão mascarada (PA < 140/90 mmHg no consultório e ≥ 130/85 mmHg ao MAPA) e para avaliação terapêutica de hipertensão arterial resistente[1].

Outros exames mais específicos podem auxiliar na identificação de comorbidades associadas, que podem implicar maior risco cardiovascular. Assim, se a história clínica sugerir angina pectoris estável, um teste ergométrico pode ser indicado desde que a pressão arterial esteja controlada e o eletrocardiograma de repouso não apresente alterações de repolarização ventricular significativas. Nesses casos, ou então quando o resultado do teste de esforço for inconclusivo, recomenda-se cintilografia de perfusão miocárdica induzida por estresse físico ou farmacológico[42].

Quadro 2. Exames laboratoriais para avaliação básica do paciente com hipertensão arterial[a]

- Análise de urina
- Potássio plasmático
- Creatinina sérica*
- Glicemia de jejum
- Colesterol total e frações, triglicérides plasmáticos
- Ácido úrico plasmático
- Eletrocardiograma convencional

* Calcular a taxa de filtração glomerular estimada (TFGE) pela fórmula de Cockroft-Gault ou TFG pela fórmula modificada do estudo MDRD
– Cockroft-Gault – TFGE (mL/min) = [140 – idade] × peso (kg)/creatinina plasmática (mg/dL) × 72 para homens; para mulheres, multiplicar o resultado por 0,85.
Interpretação: função renal normal: > 90 mL/min; disfunção renal leve: 60-90 mL/min; disfunção renal moderada: 30-60 mL/min e disfunção renal grave: < 30 mL/min.
– MDRD – TFG (mL/min/1,73 m^2) = [140 – idade] × peso (kg)/creatinina plasmática (mg/dL)
Interpretação: estágio 1: ≥ 90 mL/min/1,73 m^2; estágio 2: ≥ 60 e < 90 mL/min/1,73 m^2; estágio 3: ≥ 30 e < mL/min/1,73m^2; estágio 4: ≥ 15 e < 30 mL/min/1,73 m^2; estágio 5: < 15 mL/min/1,73 m^2

Estratificação do risco cardiovascular do paciente hipertenso

Para avaliação do risco cardiovascular global do paciente portador de hipertensão arterial é necessário determinar os níveis de pressão arterial no consultório, a presença de outros fatores de risco associados, e também identificar lesões de órgãos-alvo ou doenças cardiovasculares associadas, conforme demonstrado no Quadro 3. A partir desses dados pode-se classificar o paciente conforme a gravidade do risco (Tabela 5), orientando a terapêutica anti-hipertensiva mais adequada[1]. Note-se que pacientes com níveis de pressão arterial normal ou limítrofe, mas que apresentam doença cardiovascular ou mais de três fatores associados, apresentam risco cardiovascular elevado e devem receber um tratamento diferenciado.

Hipertensão secundária

Hipertensão arterial secundária é uma forma de hipertensão arterial potencialmente curável, dependendo da detecção precoce e de abordagem terapêutica específica. As causas e os métodos de detecção são diversos; entretanto, uma estratégia comum na sequência da investigação, a partir da suspeita clínica até a comprovação diagnóstica e o tratamento, pode otimizar a detecção, o

Quadro 3. Fatores de risco cardiovascular, lesões de órgãos-alvo e doenças cardiovasculares associadas para a estimativa de risco do paciente hipertenso[6]

Fatores de risco maiores	Lesões de órgãos-alvo e doenças associadas
• Tabagismo • Dislipidemias • Diabete melito • Nefropatia • Idade acima de 60 anos • História familiar de doença cardiovascular em: – mulheres com menos de 65 anos – homens com menos de 55 anos	• Hipertrofia do ventrículo esquerdo • Angina do peito ou infarto agudo do miocárdio prévio • Revascularização miocárdica prévia • Insuficiência cardíaca • Acidente vascular cerebral • Isquemia cerebral transitória • Alterações cognitivas ou demência vascular • Nefropatia • Doença vascular arterial de extremidades • Retinopatia hipertensiva
Outros fatores	**Outras repercussões**
• Relação cintura/quadril aumentada • Circunferência da cintura aumentada • Microalbuminúria • Tolerância à glicose diminuída/glicemia de jejum alterada • Hiperuricemia • PCR ultrassensível aumentada	Para pacientes com três ou mais fatores de risco cardiovascular, considerar marcadores mais precoces, como: • Microalbuminúria • Parâmetros do ecocardiograma: remodelamento ventricular, função sistólica e diastólica • Espessura do complexo íntima-média da carótida (ultrassom vascular) • Rigidez arterial • Função endotelial

Tabela 5. Estratificação de risco do paciente com hipertensão arterial baseada na presença de fatores de risco e doenças associadas e nos níveis de pressão arterial[6]

Fatores de risco	Pressão arterial				
	Normal	**Limítrofe**	**Hipertensão estágio 1**	**Hipertensão estágio 2**	**Hipertensão estágio 3**
Sem fator de risco	Sem risco adicional		Risco baixo	Risco médio	Risco alto
1 a 2 fatores de risco	Risco baixo	Risco baixo	Risco médio	Risco médio	Risco muito alto
3 ou mais fatores de risco ou lesão de órgãos-alvo ou diabete melito	Risco médio	Risco alto	Risco alto	Risco alto	Risco muito alto
Doença cardiovascular	Risco alto	Risco muito alto	Risco muito alto	Risco muito alto	Risco muito alto

diagnóstico e o tratamento com menor custo e maior benefício.

A prevalência de hipertensão secundária na população hipertensa é de aproximadamente 5 a 10%. Entretanto, algumas formas têm se mostrado mais prevalentes em grupos populacionais específicos, nos últimos anos, merecendo destaque a doença renovascular por aterosclerose, a síndrome de apneia obstrutiva do sono e o hiperaldosteronismo primário[52]. No Quadro 4 estão descritas as principais causas de hipertensão secundária, com os respectivos dados de história e exame físico indicativos e os principais exames complementares usados para o diagnóstico.

Tratamento

Considerando-se a relação contínua entre o nível de pressão arterial e o risco cardiovascular, qualquer definição ou classificação da pressão arterial é meramente arbitrária. Como o objetivo principal do tratamento é a redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares, para a classificação do indivíduo e a instituição do respectivo tratamento, é necessário analisar o paciente globalmente e não somente o seu nível de pressão arterial.

Após a confirmação diagnóstica, segue-se a estratificação de risco, devendo-se levar em conta além dos valores da pressão arterial, a presença de fatores de risco cardiovasculares, as lesões em órgãos-alvo e as doenças cardiovasculares.

Baseando-se no fato de que o risco cardiovascular aumenta proporcionalmente com elevações dos níveis de pressão arterial acima de 115/75 mmHg[53], recomendava-se de acordo com as V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão de 2006, atingir com o tratamento valores de pressão arterial menores que os indicados como metas mínimas, se possível ≤ 120/80 mmHg, dependendo da tolerância do paciente[7]. Contudo, diante da demonstração prévia de não haver benefícios com reduções mais intensas da pressão arterial como se julgava anteriormente, as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão[1] recomenda em hipertensos estágio 1 e 2 com risco cardiovascular baixo e médio, deve-se considerar a meta < 140/90 mmHg. Em hipertensos e naqueles com comportamento limítrofe da pressão arterial, com risco cardiovascular alto, muito alto,

Quadro 4. Sintomas da história clínica sugestivos de hipertensão secundária e principais exames complementares para o estabelecimento do seu diagnóstico

	Indicações clínicas			**Diagnóstico**	
	História clínica	**Exame físico**	**Investigação laboratorial**	**Teste complementar de primeira linha**	**Teste confirmatório/ adicional**
Causas comuns					
Doença parenquimatosa renal	História de infecção do trato urinário ou obstrução, hematúria, abuso de analgésicos História familiar de rim policístico	Massas abdominais (rim policístico ou tumores)	Presença de proteína, hemáceas ou leucócitos na urina, RFG diminuído	Ultrassom renal	Detalhada investigação de doença renal específica
Estenose de artéria renal	Displasia fibromuscular: hipertensão de início precoce (especialmente em mulheres) Aterosclerose: hipertensão de início súbito, piora ou dificuldade de controle pressórico; edema pulmonar de repetição	Sopro abdominal	Diferença de tamanho entre os rins > 1,5 cm (ultrassom renal), deterioração rápida da função renal (espontânea ou em resposta aos inibidores do SRAA)	Doppler de artérias renais, cintilografia renal dinâmica	Angiorressonância magnética, angiotomografia, angiografia
Hiperaldosteronismo primário	Fraqueza muscular, história familiar de início precoce de hipertensão ou eventos cerebrovasculares (< 40 anos)	Arritmias (no caso de grave hipocalemia)	Hipocalemia (espontânea ou induzida por diuréticos); massas adrenais incidentalmente detectadas	Razão aldosterona/ renina sob condições-padrão (correção de hipocalemia e suspensão de medicações que agem no SRAA)	Testes confirmatórios (teste captopril ou furosemida, sobrecarga salina), tomografia de adrenal, coleta de aldosterona de veias suprarrenais
Síndrome de apneia obstrutiva do sono	Sonolência diurna, fadiga, cefaleia matutina, roncos altos	Obesidade, circunferência cervical aumentada		Questionário de Berlim e de sonolência de Epworth de alto risco	Polissonografia
Causas incomuns					
Feocromocitoma	Hipertensão paroxística ou crise superposta a hipertensão sustentada; cefaleia, sudorese, palpitações e palidez; história familiar positiva de feocromocitoma	Estigma de neurofibromatose na pele (manchas em café com leite, neurofibromas)	Massas adrenais incidentalmente detectadas	Medidas de metanefrinas urinárias fracionadas ou catecolaminas séricas	TC ou RM de abdome e pelve, cintilografia com metaiodobenzilguanidina 123, rastreamento genético para mutações patogênicas
Síndrome de Cushing	Ganho de peso rápido, poliúria, polidipsia, distúrbios psicológicos	Fenótipo corporal típico (obesidade central, fácies de lua cheia, corcova de búfalo, estrias vermelhas, hirsutismo)	Hiperglicemia	Excreção urinária de cortisol de 24 horas	Teste de supressão de dexametasona
Coarctação de aorta	Claudicação intermitente, fadiga, cefaleia	Diminuição ou ausência de pulsos em membros inferiores, pressão arterial em membros inferiores menor que em membros superiores, sopro dorsal	Radiografia de tórax com corrosão de arcos costais e sinal do "3" invertido	Ecocardiograma	Angiotomografia de aorta torácica, angiorressonância e angiografia

com 3 ou mais fatores de risco, diabete melito, síndrome metabólica, lesão de órgão-alvo, insuficiência renal com proteinúria acima de 1,0 g/L, a meta terapêutica recomendada é de 130/80 mmHg.

Por sua vez, a Diretriz Europeia de Hipertensão[42] recomenda que, independentemente do estágio da hipertensão e do risco cardiovascular, a meta do tratamento é < 140/90 mmHg.

Mais recentemente, o JNC 8[55] recomenda que tanto o início do tratamento medicamentoso quanto a meta a ser atingida dependerão da idade do paciente. Para os indivíduos ≥ 60 anos, o tratamento farmacológico deverá ser iniciado quando a pressão arterial sistólica estiver ≥ 150 mmHg e/ou diastólica ≥ 90 mmHg, devendo-se atingir a meta de pressão arterial sistólica e diastólica < 150/90 mmHg. Nessa população, níveis < 140 mmHg poderão ser mantidos sem ajuste do tratamento caso seja bem tolerado. Para os indivíduos < 60 anos, o tratamento farmacológico deverá ser iniciado com a pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou diastólica ≥ 90 mmHg, devendo-se atingir a meta de pressão arterial sistólica e diastólica < 140/90 mmHg. Para aqueles ≥ 18 anos com diabete ou insuficiência renal, deve-se iniciar o tratamento farmacológico a pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou diastólica ≥ 90 mmHg, devendo-se atingir a meta de pressão arterial sistólica e diastólica < 140/90 mmHg.

Preconizam-se mudanças de hábitos alimentares e do estilo de vida, ou seja, tratamento não medicamentoso para todos os pacientes, independentemente do risco cardiovascular. A decisão terapêutica para hipertensão arterial recomendada pelas VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão[1] está no Quadro 5.

Tratamento não farmacológico

As principais modificações do estilo de vida estabelecidas para o controle da pressão arterial são os hábitos alimentares inadequados, sobretudo a ingestão excessiva de sal e baixo consumo de vegetais, sedentarismo, obesidade e consumo exagerado de álcool, podendo-se obter redução da pressão arterial e diminuição do risco cardiovascular controlando-se esses fatores[56].

Inúmeras evidências mostram benefícios na restrição do consumo de sal[57]:

- Redução da pressão arterial;
- Menor prevalência de complicações cardiovasculares;
- Menor incremento da pressão arterial com o envelhecimento;
- Possibilidade de prevenir a elevação da pressão arterial;
- Regressão da hipertrofia miocárdica.

Quadro 5. Decisão terapêutica da hipertensão arterial de acordo com o risco cardiovascular

Categorias	Estratégia
Sem risco adicional	Tratamento não medicamentoso isolado
Risco adicional baixo	Tratamento não medicamentoso isolado por até 6 meses. Se não atingir a meta, associar tratamento medicamentoso
Risco adicional médio, alto ou muito alto	Tratamento não medicamentoso + medicamentoso

Fonte: VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2010)[1].

A dieta habitual contém de 10 a 12 g de sal por dia. Foi definida pela Organização Mundial da Saúde em 5 g de cloreto de sódio ou sal de cozinha (que corresponde a 2 g de sódio) a quantidade considerada máxima saudável para ingestão alimentar diária. Assim, o consumo médio do brasileiro corresponde pelo menos ao dobro do recomendado. Deve-se reduzir o sal adicionado aos alimentos, evitar o saleiro à mesa e reduzir ou abolir os alimentos industrializados. Os indivíduos da etnia negra são mais sensíveis aos efeitos da diminuição de sal da dieta.

Hipertensos com excesso de peso devem ser incluídos em programas de emagrecimento com restrição de ingestão calórica e aumento de atividade física. A obesidade é quase sempre acompanhada de resistência à insulina. A hiperinsulinemia aumenta a atividade do sistema nervoso simpático, promovendo vasoconstrição, elevação da pressão arterial, da frequência cardíaca e por estímulo direto dos receptores alfa-adrenérgicos do aparelho justaglomerular aumenta a secreção de renina e aldosterona. O aumento da concentração de insulina, a hiperatividade adrenérgica e a elevação dos níveis de renina e aldosterona promovem a reabsorção renal de sódio e a elevação da pressão arterial. A redução do peso está relacionada à queda da insulinemia, à redução da sensibilidade do sódio e à diminuição da atividade do sistema nervoso simpático. Foi demonstrada como a modificação do estilo de vida isolada mais efetiva[58] e ainda com maior efetividade quando associada à diminuição da ingestão de sal[59].

A dieta preconizada pelo estudo DASH (*Dietary Approachs to Stop Hypertension*) mostrou benefícios no controle da pressão arterial quando comparada à dieta controle, com diminuição da pressão arterial em 11,4/5,5 mmHg em hipertensos e em 3,5/2,1 mmHg em voluntários normotensos[60]. Enfatiza o consumo de frutas, verduras, alimentos integrais, leite desnatado e derivados, quantidade reduzida de gorduras saturadas e colesterol, maior quantidade de fibras, potássio, cálcio e magnésio. Associada à redução no consumo de sal, mostra benefícios ainda mais evidentes, sendo, portanto, fortemente recomendada para hipertensos. Compõe-se de quatro a cinco porções de frutas, quatro a cinco porções de vegetais e duas a três porções de laticínios desnatados por dia, com menos de 25% de gorduras. Foi demonstrado que o uso da dieta DASH durante 6 meses aumentou os níveis de HDL, diminuiu os níveis de triglicerídeos, pressão sistólica, pressão diastólica, peso e glicemia de jejum em pacientes com síndrome metabólica, tendo efeito favorável para evitar os riscos cardiovasculares nesses indivíduos[61].

A prática regular de exercícios físicos é recomendada para todos os hipertensos, inclusive aqueles sob tratamen-

to medicamentoso, porque reduz a pressão sistólica/diastólica em 6,9/4,9 mmHg, além de diminuir o risco de doença arterial coronariana, acidentes vasculares cerebrais e mortalidade geral. Recomendam-se exercícios aeróbios, três a cinco vezes por semana, por pelo menos 30 minutos. Antes de iniciarem programas regulares de exercício físico, os hipertensos devem ser submetidos à avaliação clínica especializada.

O consumo de álcool é considerado como causa do aumento da pressão arterial, quando consumido em doses superiores a 30 mL de etanol/dia. Os efeitos diretos do álcool sobre a pressão arterial são mediados por alterações vasculares funcionais reversíveis com a participação do sistema nervoso simpático e substâncias vasoativas, bem como pelo transporte celular de eletrólitos. A moderação do consumo de bebidas alcoólicas está associada à diminuição da pressão arterial[62], devendo ser limitado a, no máximo, 30 g/dia de etanol para homens e 15 g/dia para mulheres ou indivíduos de baixo peso.

O aumento dos níveis de pressão arterial e da frequência cardíaca que acompanham o tabagismo é proporcional aos índices de nicotina consumidos por dia, mesmo na vigência de tratamento anti-hipertensivo adequado e em condições ideais. Esse aumento está relacionado com a liberação de catecolaminas responsáveis pela vasoconstrição sistêmica e pelo aumento da contratilidade miocárdica, com consequente elevação do volume sistólico e do fluxo nos músculos esqueléticos. A nicotina também é responsável por disfunção endotelial e pela diminuição da disponibilidade de óxido nítrico em artérias e veias. Assim, o tabagismo deve ser agressivamente combatido e eliminado, uma vez que a cessação desse hábito promove redução do risco cardiovascular, além de promover diminuição da pressão arterial.

Em indivíduos sob tratamento farmacológico, as modificações do estilo de vida devem ser recomendadas, principalmente a redução do consumo de sal, uma vez que apresentam efeito aditivo sobre o efeito de diminuição da pressão arterial do tratamento medicamentoso.

Tratamento farmacológico

Atualmente, não há dúvida de que o tratamento farmacológico previne eventos cardiovasculares, comparando-se ao placebo ou a nenhum tratamento[63]. Também foi demonstrado que intervenções sobre o estilo de vida isoladamente em hipertensos limítrofes não preveniram o desenvolvimento de hipertensão estágio 1, uma vez que o início precoce do tratamento farmacológico retardou a elevação da pressão arterial[64].

Em hipertensos estágio 1 que não responderam às modificações do estilo de vida, em monoterapia inicial, os anti-hipertensivos que podem ser usados para o controle da pressão arterial são: diuréticos, betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio, inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou bloqueadores do receptor AT_1 da angiotensina II. O alisquireno pertence à mais recente classe de anti-hipertensivos, o inibidor direto da renina; em estudos de eficácia anti-hipertensiva, foi comprovada sua capacidade, em monoterapia, de redução da pressão arterial de intensidade semelhante aos demais anti-hipertensivos, podendo ser considerado em hipertensos estágio 1 com risco cardiovascular baixo a moderado.

Foi demonstrado que o tratamento com qualquer dessas classes de medicamentos reduz o risco de eventos cardiovasculares, desde que quanto maior a diminuição da pressão arterial, maior a redução do risco[65]. No estudo *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT)[66] foi demonstrado que a doxazosina, um medicamento da classe dos alfabloqueadores, promoveu aumento de 26% de acidente vascular cerebral, 20% de eventos cardiovasculares combinados, 80% de insuficiência cardíaca, comparada à clortalidona. Assim, esse medicamento não é indicado para monoterapia inicial. Nesse estudo, quando comparados os tratamentos com amlodipino e clortalidona, foi demonstrado controle levemente mais efetivo da pressão sistólica com clortalidona, mas não houve diferenças em desfechos primários ou secundários em negros ou não negros, com exceção de maior incidência de insuficiência cardíaca congestiva em negros que usavam lisinopril ou anlodipino quando comparados aos que usavam diurético, porém não houve maior incidência de mortalidade nesses pacientes[67]. Também foi notada incidência maior de casos novos de diabete melito em negros comparando-se a não negros que usavam diurético.

Porém, no tratamento inicial, quando comparadas as classes mais antigas de anti-hipertensivos, como diuréticos e betabloqueadores, aos medicamentos das classes mais novas, como bloqueadores de canais de cálcio e inibidores da enzima de conversão, foi demonstrado efeito protetor cardiovascular semelhante, mas os bloqueadores de canais de cálcio apresentaram redução maior do risco de acidente vascular cerebral (-13,5%; IC 95%: -1,3 a -24,2%, p = 0,03) e redução menor do risco de infarto agudo do miocárdio (19,2%; IC 95%: 3,5 a 37,3%, p = 0,01)[68]. Por outro lado, no estudo ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*)[69] quando comparado o tratamento com atenolol ao tratamento com anlodipino, o regime baseado no antagonista de canal de cálcio mostrou-se favorável para redução de acidente vascular cerebral em 23%, todas as causas de mortalidade em 11%, mortalidade cardiovascular em 24%, todos os eventos e procedimentos cardiovasculares em 16% e novos casos de diabete melito em 30%. Nesse estudo (ASCOT-LLA)[70] também foi demonstrado que a adição de hipolipemiante, atorvastatina, reduz o risco de doença coronariana (36%) e acidente vascular cerebral (27%).

Houve questionamentos sobre o uso de betabloqueadores como tratamento inicial, uma vez que foi demonstrado por uma metanálise[71] que quando o uso de betabloqueador é comparado ao placebo, o risco de acidente vascular cerebral foi reduzido em 19%, mas quando comparado a outros medicamentos o risco foi elevado em 16%. Não houve diferenças para o risco de infarto do

Tabela 6. Metas dos valores de pressão arterial a serem obtidas com o tratamento

Categorias	Meta (mínimo)
Hipertensos estágios 1 e 2 com risco cardiovascular baixo e médio	< 140/90 mmHg
Hipertensos e limítrofes com risco cardiovascular alto	< 130/85 mmHg
Hipertensos e limítrofes com risco cardiovascular muito alto	< 130/80 mmHg
Hipertensos nefropatas com proteinúria > 1,0 g/L	< 120/75 mmHg

Fonte: Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2006.
Observação: caso o paciente tolere, recomenda-se atingir com o tratamento valores de pressão arterial menores que os indicados como metas mínimas, alcançando, se possível, os níveis de pressão considerados ótimos (≤ 120/80 mmHg).

Quadro 6. Indicações compulsórias para o tratamento anti-hipertensivo de acordo com a presença de condições clínicas associadas

Condições clínicas	Medicações recomendadas
Insuficiência cardíaca congestiva	Diuréticos, inibidores da ECA, betabloqueadores (carvedilol, metoprolol), bloqueadores dos receptores da angiotensina II, antagonistas da aldosterona
Pós-infarto do miocárdio	Betabloqueadores, inibidores da ECA, antagonistas da aldosterona
Doença arterial coronária de alto risco	Betabloqueadores, inibidores da ECA, diuréticos, antagonistas dos canais de cálcio
Diabete melito	Diuréticos, inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina II, antagonistas dos canais de cálcio, betabloqueadores
Nefropatia crônica	Inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina II
Prevenção de AVC recorrente	Diuréticos, inibidores da ECA

miocárdio ou mortalidade. Também nos estudos LIFE[72] e ASCOT[70] foi demonstrado risco maior de desenvolvimento de diabete melito com o tratamento baseado em betabloqueador, 25 e 30%, respectivamente. Assim, betabloqueadores de primeira e segunda geração podem acarretar intolerância à glicose, induzir ao aparecimento de novos casos de diabete melito, hipertrigliceridemia com elevação do LDL-colesterol e redução da fração HDL-colesterol. O impacto sobre o metabolismo da glicose é potencializado quando os betabloqueadores são utilizados em combinação com diuréticos. O efeito sobre o metabolismo lipídico parece estar relacionado à dose e à seletividade, sendo de pequena monta com o uso de baixas doses de betabloqueadores cardiosseletivos. Diferentemente, betabloqueadores de terceira geração, como o carvedilol e o nebivolol, têm impacto neutro ou até podem melhorar o metabolismo da glicose e lipídico, possivelmente em decorrência do efeito de vasodilatação com diminuição da resistência à insulina e melhora da captação de glicose pelos tecidos periféricos[1]. Há indicações específicas para o uso de betabloqueadores em hipertensos com coronariopatia, disfunção sistólica, arritmias cardíacas e após infarto agudo do miocárdio. Muitos dos estudos foram conduzidos com pacientes idosos. Estudos de desfecho com carvedilol, metoprolol, bisoprolol e nebivolol têm demonstrado que esses fármacos são úteis na redução de mortalidade e morbidade cardiovasculares de pacientes com insuficiência cardíaca, hipertensos ou não, independentemente da faixa etária[1].

Há consenso quanto aos bloqueadores da enzima de conversão da angiotensina e aos bloqueadores do receptor da angiotensina II, tanto em diretrizes nacionais[1] quanto internacionais[42] do efeito benéfico dessas classes de medicamentos em pacientes com nefropatia diabética ou não diabética, baseado em grandes estudos multicêntricos[73,74]. Os benefícios dessas classes de medicamentos em desfechos renais observados em estudos controlados com placebo provavelmente são resultantes do efeito na diminuição da pressão arterial. Em pacientes com diabete, as ações protetoras renais desses medicamentos, além da redução da pressão arterial, permanecem não provadas e há incerteza sobre a proteção renal na doença renal não diabética[75].

De acordo com as recomendações do JNC 8[55], na população geral não negra, incluindo-se os diabéticos, o tratamento deverá ser iniciado por diurético tiazídico, antagonista de cálcio, inibidor da enzima de conversão da angiotensina ou bloqueador do receptor da angiotensina. Na população de etnia negra, incluindo-se os diabéticos, o tratamento deverá ser iniciado com diurético tiazídico ou antagonista de canal de cálcio. Na população ≥ 18 anos com doença renal crônica, o tratamento inicial ou a associação de anti-hipertensivos deverá incluir um inibidor da enzima de conversão da angiotensina ou bloqueador do receptor da angiotensina, para a melhora do desfecho renal, independentemente da etnia ou da presença de diabete melito.

De acordo com as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão[1], a monoterapia pode ser a estratégia anti-hiper-

tensiva inicial para pacientes com hipertensão arterial estágio 1, e com risco cardiovascular baixo a moderado. A posologia deve ser ajustada até que se consiga redução da pressão arterial pelo menos a um nível inferior a 140/90 mmHg. Se o objetivo terapêutico não for conseguido com a monoterapia inicial, três condutas são possíveis:

- Se o resultado for parcial ou nulo, mas sem reação adversa, recomenda-se aumentar a dose do medicamento em uso ou associar anti-hipertensivo de outro grupo terapêutico;
- Quando não se obtiver efeito terapêutico na dose máxima preconizada, ou se surgirem eventos adversos não toleráveis, recomenda-se a substituição do anti-hipertensivo inicialmente utilizado;
- Se, ainda assim, a resposta for inadequada, deve-se associar dois ou mais medicamentos.

Com base em evidências de vários estudos mostrando que em cerca de dois terços dos casos a monoterapia não foi suficiente para atingir as reduções de pressão previstas, e diante da demonstração de que valores da pressão arterial mais baixos (130/80 mmHg) podem ser benéficos para pacientes com características peculiares[1]:

- De alto e muito alto risco cardiovascular;
- Diabéticos;
- Com doença renal crônica, mesmo que em fase incipiente;
- Em prevenção primária e secundária de acidente vascular encefálico, há clara tendência atual para a introdução mais precoce de terapêutica combinada de anti-hipertensivos, como primeira medida medicamentosa, sobretudo nos pacientes com hipertensão em estágios 2 e 3 e para aqueles com hipertensão arterial estágio 1, mas com risco cardiovascular alto e muito alto.

As principais vantagens da associação de anti-hipertensivos são[42]:

- Probabilidade maior de resposta melhor pelo efeito sinergístico entre os medicamentos;
- Início de resposta gradual e duração de ação maior;
- Minimização dos efeitos colaterais;
- Mecanismos de ação diferentes podem exercer efeitos benéficos sobre a progressão de lesões de órgãos-alvos;
- Tratamentos fixos combinados podem ser tomados uma vez ao dia, melhorando a adesão do paciente ao tratamento;
- Esquemas mais simples de ajuste e titulação de doses.

Estão disponíveis somente informações indiretas de estudos randomizados sobre a efetividade das associações de anti-hipertensivos para a redução de eventos cardiovasculares. Na grande maioria dos estudos, o tratamento foi iniciado com monoterapia e outro medicamento foi adicionado, algumas vezes a critério do investigador. O estudo ACCOMPLISH[76] foi o único que comparou diretamente duas combinações em todos os pacientes e mostrou superioridade significativa para redução de eventos cardiovasculares da associação do inibidor da enzima de conversão da angiotensina com antagonista de canal de cálcio sobre a combinação de inibidor da enzima de conversão da angiotensina com diurético, apesar da pressão arterial não ter sido diferente nos dois braços.

As associações reconhecidas como eficazes são: diuréticos e diuréticos de diferentes mecanismos de ação, medicamentos de ação central e diuréticos, betabloqueadores e diuréticos, bloqueadores do receptor AT1 e diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio e betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio e inibidores da enzima de conversão da angiotensina, bloqueadores dos canais de cálcio e bloqueadores do receptor AT1. Não é recomendada a associação de inibidor da enzima de conversão da angiotensina e bloqueador do receptor da angiotensina por conta dos achados do estudo ONTARGET[77], em que essa combinação foi acompanhada de aumento dos casos de insuficiência renal terminal, achado este confirmado pelo estudo ALTITUDE[78] em pacientes diabéticos. O estudo ALTITUDE foi interrompido prematuramente pelo aumento de casos de insuficiência renal terminal e acidente vascular encefálico no grupo de pacientes que receberam o inibidor direto da renina, alisquireno associado ao tratamento prévio com inibidor da enzima de conversão da angiotensina ou bloqueador do receptor da angiotensina. As associações de anti-hipertensivos recomendadas de acordo com a diretriz europeia[42] de hipertensão estão na Figura 7.

Se o objetivo terapêutico não for conseguido com a combinação inicial, três condutas são possíveis[1]:

- Se o resultado for parcial ou nulo, mas sem reação adversa, recomenda-se aumentar a dose da combinação em uso ou associar um terceiro anti-hipertensivo de outra classe;
- Quando não se obtiver efeito terapêutico na dose máxima preconizada, ou se surgirem eventos adversos não toleráveis, recomenda-se a substituição da combinação;
- Se ainda assim a resposta for inadequada, deve-se associar outros anti-hipertensivos.

No entanto, apesar dos conhecidos benefícios do tratamento anti-hipertensivo na prevenção das complicações cardiovasculares da hipertensão arterial, o percen-

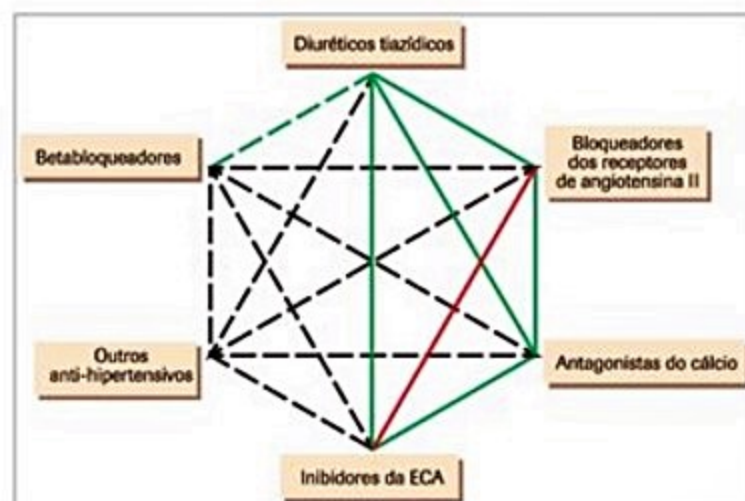



Figura 7. Combinações de classes de anti-hipertensivos.
Fonte: Diretrizes Europeias de Hipertensão – 2013.

tual de pacientes hipertensos que alcançam os alvos terapêuticos é baixo.

Como os atuais agentes anti-hipertensivos são eficazes em reduzir a pressão arterial, a baixa adesão ao tratamento anti-hipertensivo é uma das principais razões do baixo percentual de controle desses pacientes. Embora seja complexo, a falta de adesão ao tratamento medicamentoso pode ser melhorada com a redução do número de ingestões diárias de medicamentos anti-hipertensivos, adoção de estratégias para elevar a motivação do paciente ao tratamento e com a implantação de intervenções complexas como o desenvolvimento de programas de educação ao paciente.

Considerações finais

1. A hipertensão arterial sistêmica é doença de alta prevalência e de grande impacto na mortalidade e morbidade cardiovascular das populações.
2. A fisiopatogênese da hipertensão arterial é multifatorial, destacando-se aspectos genéticos e ambientais, com fenótipos variáveis, e com a participação de fatores principais no seu desencadeamento e persistência (sódio, sistema nervoso autônomo, sistema renina angiotensina aldosterona, endotélio, sistema renal).
3. A avaliação do paciente hipertenso deve compreender as lesões dos órgãos-alvo (coração, cérebro, rins e sistema vascular arterial) e os fatores de risco para doença cardiovascular (diabetes, tabagismo, colesterol), além da avaliação da etiologia da hipertensão arterial.
4. A hipertensão arterial secundária, apesar de menos frequente, deve ser investigada, principalmente na hipertensão arterial resistente à terapêutica medicamentosa.
5. O tratamento da hipertensão arterial tem grande impacto na redução da mortalidade e da morbidade cardiovascular e tem como base a abordagem higieno-dietética (redução do peso, redução do consumo de sódio, aumento no consumo de potássio, incentivo à atividade física, redução do tabagismo etc.).
6. O tratamento farmacológico da hipertensão arterial deve ser feito com as classes farmacológicas que mostraram benefício na redução de eventos cardiovasculares (diuréticos, antagonistas de cálcio, betabloqueadores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II), isoladamente ou em associação, e o benefício observado parece estar mais relacionado à redução da pressão arterial por si própria do que pelos fármacos utilizados. Devem-se destacar as condições clínicas em que existe indicação compulsória de determinados fármacos anti-hipertensivos.

Referências bibliográficas

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia/Sociedade Brasileira de Hipertensão/Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol. 2010; 95(1 supl.1):1-51.
2. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med. 2001;345(18):1291-7.
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet. 2002;360(9349):1903-13.
4. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. Hypertension. 2006;47(5):846-53.
5. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet. 2005;365(9455):217-23.
6. Guimarães AC. Hypertension in Brazil. J Hum Hypertens. 2002;16(Suppl 1):S7-S10.
7. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão e Sociedade Brasileira de Nefrologia. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. São Paulo; 2006.
8. Ramirez MO, Pino CT, Furiasse LV, Lee AJ, Fowkes FG. Paraguayan National Blood Pressure Study: prevalence of hypertension in the general population. J Hum Hypertens. 1995;9(11):891-7.
9. Nwankwo T, Yoon SS, Burt V, S, Gu Q. Hypertension Among Adults in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey, 2011–2012. NCHS Data Brief. October 2013. Disponível em: <http://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db133.pdf>.
10. Vigitel Brasil 2012: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. 136 p.: il. Disponível em: <http://www.sbpt.org.br/downloads/arquivos/vigitel_2012.pdf>.
11. Lessa I. Epidemiology of arterial hypertension. In: O adulto brasileiro e as doenças da modernidade. Epidemiologia das doenças crônicas não transmissíveis. São Paulo/ Rio de Janeiro: Editora Hucitec-Abrasco; 1998. p. 77-96.
12. Barreto SM, Passos VM, Firmo JO, Guerra HL, Vidigal PG, Lima-Costa MF. Hypertension and clustering of cardiovascular risk factors in a community in Southeast Brazil: The Bambui Health and Ageing Study. Arq Bras Cardiol. 2001;77(6):576-81.
13. Lessa I, Magalhaes L, Araujo MJ, de Almeida Filho N, Aquino E, Oliveira MM. Arterial hypertension in the adult population of Salvador (BA)-Brazil. Arq Bras Cardiol. 2006;87(6):747-56.
14. Ong KL, Cheung BM, Man YB, Lau CP, Lam KS. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004. Hypertension. 2007;49(1):69-75.
15. da Costa JS, Barcellos FC, Sclowitz ML, Sclowitz IK, Castanheira M, Olinto MT, et al. Hypertension prevalence and its associated risk factors in adults: a population-based study in Pelotas. Arq Bras Cardiol. 2007;88(1):59-65.
16. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamentos familiares – POF 2002-2003. Disponível em: <www.ibge.gov.br>. Acesso em: 20 abr. 2007.
17. Fagard RH. Physical activity, physical fitness and the incidence of hypertension. J Hypertens. 2005;23:265-7.
18. Molina MCB, Cunha RS, Herkenhoff LF, Mill JG. Hypertension and salt intake in an urban population. Rev Saúde Pública. 2003;37(6):743-50.
19. Almeida LM, Coutinho ESF. Prevalência do consumo de bebidas alcoólicas e alcoolismo em uma região metropolitana do Brasil. Rev Saúde Pública. 1993;27:23-9.
20. Mion Jr D, Pierin AM, Bambirra AP, Assuncao JH, Monteiro JM, Chinen RY. Hypertension in employees of a University General Hospital. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo. 2004;59(6):329-36.
21. Indicações e Dados Básicos. Brasil, 2012. Rede Interagencial de Informações para a Saúde (RIPSA). Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2012/matriz.htm>. Acesso em: 11 ago. 2015.
22. Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Diaz R, Luna M, Islam S, Yusuf S; INTERHEART Investigators in Latin America. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. Circulation. 2007;115(9):1067-74.
23. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. Cell. 2001;104(4):545-56.
24. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension: part II: treatment. Circulation. 2000;101(4):446-53.
25. Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA. Pathogenesis of hypertension. Ann Intern Med. 2003;139(9):761-76.
26. Krieger EM. Fisiopatologia da hipertensão primária. In: Hipertensão arterial: bases fisiopatológicas e prática clínica. Krieger EM (coord.). Lopes HF (org.). São Paulo: Atheneu; 2013. p. 243-252.
27. Guyton AC. Blood pressure control – special role of the kidneys and body fluids. Science. 1991;252(5014):1813-6.
28. Melander O, Orho M, Fagerudd J, Bengtsson K, Groop PH, Mattiasson I, et al. Mutations and variants of the epithelial sodium channel gene in Liddle's syndrome and primary hypertension. Hypertension. 1998;31(5):1118-24.
29. Mark AL. The sympathetic nervous system in hypertension: a potential long-term regulator of arterial pressure. J Hypertens Suppl. 1996;14(5):S159-65.
30. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. Am J Hypertens. 2000;13(6 Pt 2):112S-122S.
31. Irigoyen MC, Krieger EM. Baroreflex control of sympathetic activity in experimental hypertension. Braz J Med Biol Res. 1998;31(9):1213-20.
32. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. J Clin Invest. 1995;96(4):1897-904.

33. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. Circ Res. 2015;116:976-990.
34. Romero JC, Reckelhoff JF. State-of-the-Art lecture. Role of angiotensin and oxidative stress in essential hypertension. Hypertension. 1999;34(4 Pt 2):943-9.
35. Riet L, Esch JHM, Roks AJM, Meiracker AH, Danser J. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. Circ Res. 2015;116:960-75.
36. Calhoun DA, Zaman MA, Nishizaka MK. Resistant hypertension. Curr Hypertens Rep. 2002;4(3):221-8.
37. Ziegler MG, Mills P, Dimsdale JE. Hypertensives' pressor response to norepinephrine. Analysis by infusion rate and plasma levels. Am J Hypertens. 1991;4(7 Pt 1):586-91.
38. Bianchetti MG, Beretta-Piccoli C, Weidmann P, Ferrier C. Blood pressure control in normotensive members of hypertensive families. Kidney Int. 1986;29(4):882-8.
39. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. Circ Res. 2000;87(10):840-4.
40. Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, Rodriguez-Iturbe B. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. N Engl J Med. 2002;346(12):913-23.
41. Laurent S, Boutouyrie P. The Structural factor of hypertension: large and small artery alterations. Circ Res. 2015;116:1007-21.
42. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013, 31:1281-357.
43. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. American Heart Association Professional Education Committee. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Circulation. 2008;117(25):e510-26.
44. Kaplan NM. Systemic hypertension: mechanisms and diagnosis. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 7. ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 959-87.
45. Kotchen TA, Cowley AW Jr, Frohlich ED. Salt in health and disease – a delicate balance. N Engl J Med. 2013;368(13):1229-37.
46. Kaplan NM. Anxiety-induced hyperventilation. A common cause of symptoms in patients with hypertension. Arch Intern Med. 1997;157(9):945-8.
47. Bortolotto LA. Hipertensão arterial sistêmica e insuficiência cardíaca. In: Barretto ACP, Bocchi EA, eds. Insuficiência Cardíaca. São Paulo: Segmento; 2003. p. 87-96.
48. Solimene MC, Bortolotto LA. Hipertensão arterial na insuficiência coronária: da disfunção endotelial à aterosclerose. In: Ramires JAF, Lage S, César LAM, Pileggi F, editors. Doença Coronária e Aterosclerose. São Paulo: Atheneu; 1995. p. 33-9.
49. Reinprecht F, Elmstahl S, Janzon L, Andre-Petersson L. Hypertension and changes of cognitive function in 81-year-old men: a 13-year follow-up of the population study "Men born in 1914", Sweden. J Hypertens. 2003;21(1):57-66.
50. Birns J, Kalra L. Cognitive function and hypertension. J Hum Hypertens. 2009;23:86-96.
51. Leoncini G, Sacchi G, Ravera M, Viazzi F, Ratto E, Vettoretti S, et al. Microalbuminuria is an integrated marker of subclinical organ damage in primary hypertension. J Hum Hypertens. 2002;16(6):399-404.
52. Bortolotto LA, Praxedes JN. Hipertensão secundária. In: Nobre F, Serrano CV, (eds.). Tratado de Cardiologia Socesp. Barueri: Manole; 2005. p. 486-505.
53. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality; a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet. 2002;360:1903-13.
54. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010.
55. James PA, Oparil, S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014;311(5):507-520.
56. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Bayer FR, Cook JV et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. J Hypertens. 2006;24:215-33.
57. He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. J Hum Hypertens. 2002;16:761-70.
58. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension. 2003;42:878-84.
59. Whelton PK, Cutler JA, Appel L, et al. The trials of hypertension prevention collaborative research group. Effects of weight loss and sodium restriction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure: The Trials of Hypertension Prevention Phase II. Arch Intern Med. 1997;157:657-67.
60. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. N Engl J Med. 1997;336:1117-24.
61. Azadbakht L, Mirmiran P, Esmaillzadeh A, Azizi T, Azizi F. Beneficial effects of a dietary approaches to stop hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. Diabetes Care. 2005;28:2823-31.
62. Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension. 2001;38:1112-7.
63. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. Br Med Bull. 1994;50:272-98.
64. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. N Engl J Med. 2006; 354:1-13.
65. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trial. Lancet. 2003;362:1527-35.
66. Alderman MA, Furber CD, Wright JT Jr., et al. Antihypertensive and Lipid lowering treatment to prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group. Diuretic versus-blocker as first-step antihypertensive therapy. Final results from the Antihypertensive and Lipid lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Hypertension. 2003;42:239-46.
67. Wright JT Jr., Dunn JK, Cutler JA, Davis BR, Cushman WC, Ford CE, et al. for the ALLHAT Collaborative Research Group. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. JAMA. 2005;293:1595-608.
68. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a meta-analysis. Lancet. 2001;358:1305-15.
69. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. For the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2005;366:895-906.
70. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, et al. For the ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2003; 361:1149-58.
71. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should β blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet. 2005;366:1545-53.
72. Devereux RB, Dahlöf B, Gerdts E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol. The Losartan Intervention For End point reduction in Hypertension (LIFE) trial. Circulation. 2004;110:1456-62.
73. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-anzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. N Engl J Med. 1993;329:1456-62.
74. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med. 2001;345:851-60.
75. Casas J, Weiliang CS, Stavros L, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, et al. Effect of inhibitors of the rennin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. Lancet. 2005;366(9502):2026-2033.
76. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med. 2008;359:2417-28.
77. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. Lancet. 2008;372:547-53.
78. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJV, de Zeeuw D, Haffer SM, Solomon SD. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. N Engl J Med. 2012;367:2204-13.

Dor Torácica no Pronto-Socorro

18

Alexandre de Matos Soeiro
Tatiana de Carvalho Andreuci Torres Leal
Múcio Tavares de Oliveira Jr.

SUMÁRIO

Introdução

A síndrome coronária aguda (SCA) é uma das causas mais graves e frequentes de procura dos serviços de emergência hospitalares e pré-hospitalares. O sintoma mais comum é a dor torácica. No Brasil, estima-se que anualmente cerca de 2 milhões de pessoas procurem um serviço médico para avaliação de dor torácica, e a prevalência de SCA chega a ser de 12 a 25% nesses pacientes. E, destes, entre 30 e 60% são internados para esclarecimento de diagnóstico[1-4]. Na maioria dos pacientes, a etiologia é musculoesquelética, esofágica, respiratória ou psicológica.

Nesse contexto, o conhecimento de antecedentes, fatores de risco, quadro clínico, exame físico, métodos diagnósticos e sua aplicação adequada aos pacientes com suspeita ou com SCA propiciam a avaliação diagnóstica e a abordagem terapêuticas corretas. Deve-se realizar o emprego adequado de conhecimento médico e da tecnologia disponível em exames subsidiários, mas sem deixar de avaliar características individuais relacionadas a cada paciente em questão, o que implica ainda hoje um enorme desafio no atendimento desses pacientes.

Quadro clínico

Anamnese

A anamnese deve levar em conta dados clínicos (história, fatores de risco, antecedentes cardiovasculares) e permite caracterizar vários aspectos importantes da dor torácica (Quadro 1).

A dor torácica com características anginosas é considerada o dado clínico com maior valor preditivo positivo para uma SCA[5], e seu detalhamento permite distinguir entre dor precordial de origem cardiovascular (coração, aorta e pericárdio) e dor de origem não cardíaca. É comum que a dor cardíaca ocorra em opressão, queimação ou mal-estar torácico mal definido. O paciente deve ser orientado a apontar o local da dor, pois é importante atentar à mímica do paciente; o gesto de fechar a mão sobre o tórax em uma área grande e imprecisa é al-

Quadro 1. Características clínicas das principais etiologias de dor torácica
Insuficiência coronariana
Dor precordial, retroesternal ou epigástrica, em aperto, queimação ou mal caracterizada
Irradiação cervical, para membros, dorso, mandíbula ou epigástrio
Piora ao esforço, alimentação copiosa, frio ou estresse
Melhora ao repouso ou após o uso de nitrato
Dissecção de aorta
Dor súbita precordial lancinante/dilacerante, irradiada para dorso
Embolia pulmonar
Dor súbita pleurítica
Pode estar acompanhada de hemoptise e dispneia
Pneumotórax
Dor torácica tipo pleurítica, associada à dispneia
Geralmene associada a procedimentos torácicos invasivos e/ou trauma local
Pneumonia
Dor torácica tipo pleurítica, associada a tosse, secreção e febre
Pode apresentar dispneia associada
Pericardite
Dor precordial em opressão
Melhora ao inclinar o tórax para a frente
Piora ao deitar
Pode vir acompanhada de febre
Musculoesquelética
Dor que piora à movimentação de tórax e/ou membros superiores
Reprodutível à palpação

tamente sugestivo de dor de origem isquêmica (sinal de Levine)[6,7]. Dor pontual, bem localizada, súbita e de curtíssima duração não tem relação com doença coronariana. Sempre se deve verificar se existe relação com esforço e o grau de esforço necessário para que a dor ocorra, podendo inferir-se uma quantificação da isquemia miocárdica (Quadro 2).

Outros fatores, como estresse emocional, exposição ao frio, alimentação e tabagismo podem desencadear angina. Fatores de melhora, como repouso e uso de nitratos, também devem ser questionados, pois, apesar de inespecíficos, sugerem dor anginosa[6,7,8]. Além disso, quando um paciente com antecedente de infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio relatar dor semelhante ao quadro anterior, ela deve ser considerada como anginosa.

Deve-se tentar limitar a distribuição da dor. O local mais comum de angina é a região retroesternal e o hemitórax esquerdo. No entanto, pode irradiar-se para a face ulnar do braço esquerdo, o dorso, a mandíbula ou o epigástrio. Dor que inclua a cicatriz umbilical e se irradie para baixo, ou dor facial acima da mandíbula (ou incluindo o couro cabeludo) não é de origem cardíaca.

Quadro 2. Classificação funcional de angina de acordo com a Canadian Cardiovascular Society (CCS)	
Classe I	Angina sob grandes esforços (exercícios prolongados)
Classe II	Limitação discreta das atividades diárias, como angina ao andar mais de dois quarteirões ou subir um lance de escadas
Classe III	Limitação importante das atividades habituais
Classe IV	Inabilidade de realizar qualquer movimento sem angina; pode ocorrer em repouso

Tipicamente, um episódio de angina dura de 2 a 10 min, e não mais que 20. Dor anginosa prolongada por mais de 30 min sugere diagnóstico de IAM. Dor com horas de duração geralmente é de origem não cardíaca, caso não se comprove IAM. Dor torácica lancinante, persistente e súbita irradiando-se para regiões dorsal e lombar sugere dissecção de aorta. Já a dor retroesternal sem relação com esforço, de longa duração (horas a dias), que melhora quando o paciente se inclina para frente e piora sob decúbito ou inspiração profunda, sugere pericardite aguda. Por último, dor torácica súbita do tipo pleurítica, acompanhada de tosse, dispneia e hemoptise, é forte indicadora de tromboembolismo pulmonar com consequente infarto pulmonar associado. Outras causas de dor de origem cardiovascular incluem hipertensão pulmonar, miocardite e prolapso de valva mitral.

De forma geral, a dor que irradia para região escapular e é precipitada por esforço aumenta a probabilidade de ser de origem cardíaca. Já a dor tipo pleurítica, posicional ou reprodutível ao toque é usualmente não cardíaca.

Sintomas menos típicos, como dispneia, tontura, diaforese, empachamento ou indigestão também podem requerer atenção do médico, mesmo na ausência de dor precordial, pois podem representar episódios de isquemia miocárdica (equivalentes isquêmicos), principalmente em pacientes idosos, mulheres e naqueles com diabete melito.

Após o diagnóstico de angina, a forma instável, ou SCA, deve ser diferenciada da angina estável, diagnosticada quando o paciente apresenta angina desencadeada por esforço físico, que alivia em 5 a 15 min com repouso ou uso de nitrato sublingual. A angina estável pode ser classificada, de acordo com a gravidade pela classificação da Canadian Cardiovascular Society (CCS - Quadro 2). A angina instável (AI) se caracteriza por angina em repouso ou rapidamente progressiva nas últimas quatro semanas, com aumento de intensidade, frequência ou piora de classe funcional da CCS (pelo menos CCSIII). Pacientes com início recente de angina (últimas quatro semanas), mas com classe funcional I ou II, não são classificados como com AI, mas com angina estável. Pacientes com angina estável, na maior parte das vezes, devem receber alta do serviço de emergência para acompanhamento ambulatorial, enquanto pacientes com AI devem permanecer no hospital e receber tratamento adequado, como será descrito nos próximos capítulos. Além disso, é importante identificar

em um paciente com dor torácica e suspeita de SCA circunstâncias clínicas que possam exacerbar ou precipitar a ocorrência de angina, como anemia, infecção, inflamação, febre e distúrbios metabólicos/endocrinológicos (em particular, os relacionados à tireoide).

A investigação sobre a presença de fatores de risco para estimar a probabilidade de SCA também é fundamental na anamnese de dor torácica, principalmente em pacientes que apresentam dor torácica atípica e eletrocardiograma (ECG) normal ou não diagnóstico. Idade acima de 45 anos em homens e 55 anos em mulheres, sexo masculino, história familiar positiva para doença arterial coronariana (DAC) precoce (parentes de primeiro grau: para o sexo masculino, menos de 55 anos; para o sexo feminino, menos de 65 anos), diabete melito, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, insuficiência renal, uso de cocaína/anfetaminas e aterosclerose conhecida aumentam consideravelmente a probabilidade de SCA associada à apresentação clínica[9,10].

Por último, uma vez caracterizado o diagnóstico de angina, deve-se estabelecer o cárater da apresentação, definindo o paciente como portador de angina – instável ou estável. Para tal, o questionamento do tempo de duração da dor e de seus fatores precipitantes é fundamental. Angina de início recente, com piora de classe funcional progressiva ou em repouso por tempo prolongado, favorece o diagnóstico de AI[9].

A dor torácica deve ser categorizada em quatro tipos, que resumem didaticamente o sintoma e auxiliam na estratificação do risco. A classificação é em tipo A, B, C e D.

Tipo A. É a dor considerada definitivamente anginosa: dor/desconforto retroesternal ou precordial, geralmente precipitada pelo esforço físico, podendo irradiar para o ombro, a mandíbula ou a face interna do braço; tem duração de alguns minutos, sendo aliviada por repouso ou nitrato em menos de 10 minutos.

Tipo B. É a dor considerada provavelmente anginosa: tem a maioria, mas não todas as características da dor definitivamente anginosa.

Tipo C. É a dor considerada provavelmente não anginosa: tem poucas características da dor definitivamente anginosa.

Tipo D. É a dor considerada definitivamente não anginosa: nenhuma característica da dor anginosa, mesmo se localizada em região precordial ou retroesternal.

Exame físico

O exame físico de pacientes com dor torácica frequentemente é normal. Sinais de insuficiência cardíaca ou instabilidade hemodinâmica devem alertar o médico a prontamente estabelecer o diagnóstico e o tratamento[9]. Um ponto importante do exame físico é excluir causas não cardíacas e não isquêmicas de dor torácica (tromboembolismo pulmonar, dissecção de aorta, pericardite, doenças valvares, pneumotórax, pneumonia e derrame pleural). Nesse contexto, diferencial de pressão arterial entre membros, irregularidade de pulso, sopros, atrito pericárdico, dor à palpação e massas abdominais sugerem outros diagnósticos não relacionados à SCA. Além disso, outros sinais como palidez cutânea, sudorese, febre ou tremores podem apontar situações precipitantes como anemia e tireotoxicose[9,10].

Exames complementares

Eletrocardiograma

O ECG é o exame complementar mais importante na avaliação de qualquer paciente com dor torácica e deve ser realizado em até 10 minutos da chegada do paciente ao serviço de emergência e imediatamente interpretado por um profissional qualificado. Para isso, o serviço de emergência em questão deve ser capaz de detectar os pacientes com dor torácica e encaminhá-los o mais rápido possível para a realização do exame. Alterações de ECG como inversões de onda T, bloqueio de ramo esquerdo novo, infradesnível ou supradesnível de ST podem caracterizar a presença de SCA e definir o tratamento a ser instituído. Presença de área inativa pode refletir antecedente de aterosclerose coronariana manifesta, sendo utilizado como fator de risco na avaliação da dor torácica em questão. Quando as alterações forem inconclusivas, a comparação com um ECG prévio do mesmo paciente seria importante, quando estiver disponível[9,11].

A realização de um ECG completamente dentro dos limites da normalidade não exclui a possibilidade de SCA. Episódios isquêmicos transitórios, assim como isquemia em território da artéria circunflexa ou em ventrículo direito frequentemente não são detectados em um ECG de doze derivações. Recomenda-se nesses casos realizar as derivações V7-V8 e V3R-V4R, respectivamente[9].

O ideal é que o ECG seja repetido no mínimo em 3, 6 e 9 h após a chegada do paciente ou imediatamente caso haja recorrência da dor. Essa forma de avaliação contínua aumenta de modo considerável a sensibilidade para detecção de SCA.[5,9]

Mesmo em situações em que a dor torácica não seja de origem coronariana, o ECG pode ser útil ao auxiliar o diagnóstico. Nos casos de embolia pulmonar a presença de taquicardia sinusal, inversão de T em parede anterior, bloqueio e/ou sobrecarga de câmaras direitas podem apontar o diagnóstico, além de mostrar a gravidade do caso relacionado. Em até 5% dos pacientes com dissecção de aorta, pode-se observar supradesnível de ST, principalmente em parede inferior por acometimento do óstio da artéria coronária direita. Além disso, em pacientes com pericardite, pode-se observar supradesnível difuso de ST com infradesnível do segmento PR. Ainda na suspeita de pericardite, quando ocorrer redução ampla de amplitude em todas as derivações e/ou alternância elétrica, o diagnóstico de tamponamento cardíaco deve ser prontamente descartado[5,12].

Quando presentes, as alterações eletrocardiográficas são um sinal precoce de isquemia miocárdica. A seguir, são descritos critérios para as principais categorias de manifestações eletrocardiográficas da SCA.

▪ Infarto agudo do miocárdio (IAM) com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCST): elevação nova do segmento ST no ponto J em pelo menos duas derivações contíguas anatomicamente iguais ou superiores a 0,1 mV (1 mm) em todas as derivações, exceto em V2-V3, em que o supradesnivelamento deve ser igual ou superior a 0,2 mV (ou 2 mm) (Figura 1).

▪ IAM sem supradesnivelamento do segmento ST (IAMSST) ou AI: nova formação horizontal ou inclinada para baixo depressão do segmento ST igual ou maior que 0,05 mV (0,5 mm), em duas derivações contíguas anatomicamente, e/ou inversão da onda T igual ou maior que 0,1 mV (1 mm), em duas derivações contíguas anatomicamente, com a onda R proeminente ou relação de R/S maior que 1 (Figura 2).

▪ Bloqueio de ramo esquerdo (BRE): presente em cerca de 7% dos pacientes com IAM, interfere no diagnóstico eletrocardiográfico de SCA. Aproximadamente metade dos pacientes com IAM tem BRE.

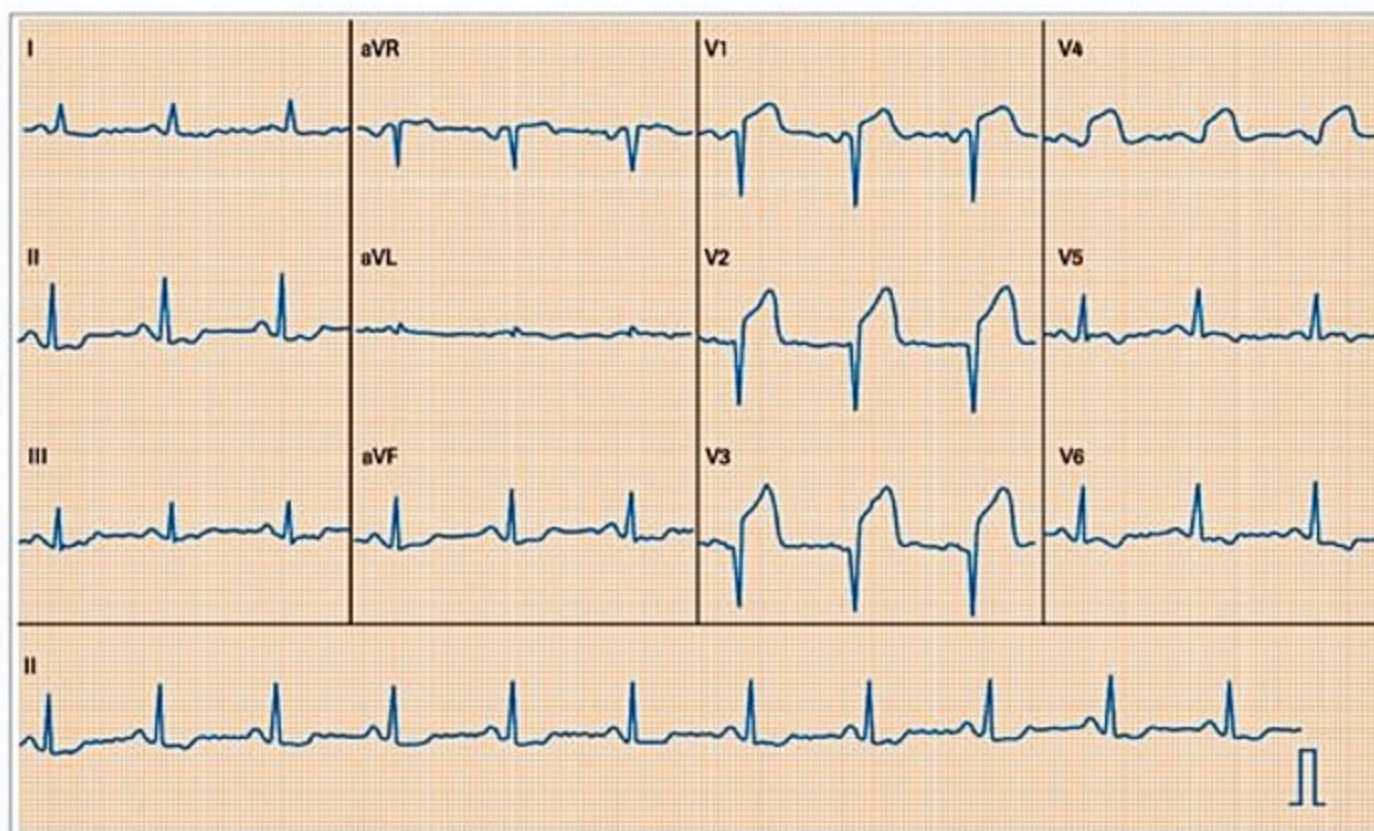



Figura 1. Exemplo de supradesnivelamento do segmento ST (> 2 mm) em V1, V2, V3 e V4.

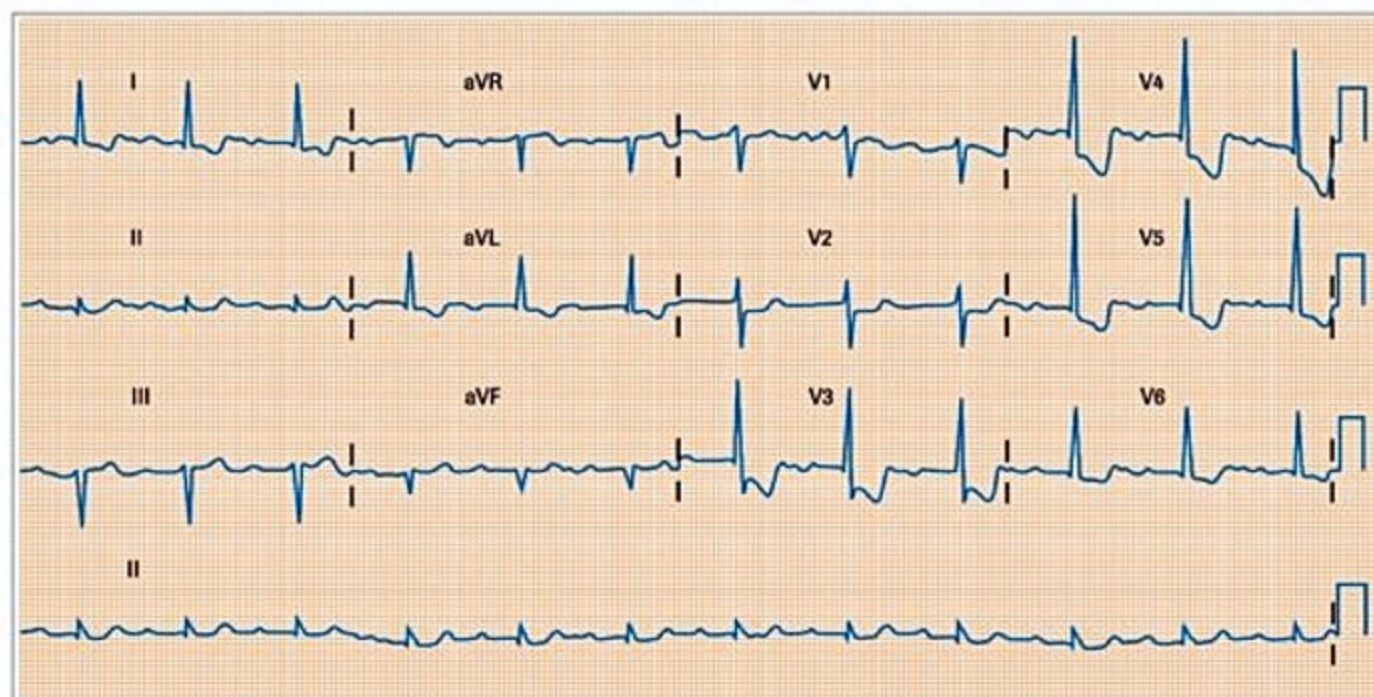



Figura 2. Exemplo de infradesnivelamento do segmento ST em V1 a V6, DI e aVL.

Localização de isquemia

Outra importante avaliação do ECG é a possibilidade de localizar a parede cardíaca acometida, possibilitando a identificação da artéria envolvida.

Correlação entre supradesnivelamento nas derivações e as paredes acometidas:

- DII, DIII, aVF parede inferior;
- V1 a V4 parede anterosseptal;
- V5, V6, DI e aVL parede lateral;
- V1 a V6 parede anterior extensa;
- V7 e V8 parede posterior ou dorsal;
- V3R e V4R ventrículo direito.

Outro aspecto em relação aos ECG são as alterações dinâmicas do segmento ST. Estas ocorrem quando um paciente está sendo acompanhado no departamento de urgência, e seu segmento ST se altera, mudando a linha de base e/ou orientação de onda T, geralmente em vigência de recorrência/remissão de sintomas ou uso de nitratos. Essas alterações necessitam de atenção especial, pois demonstram alta probabilidade de SCA[5,9].

Biomarcadores

Após a realização do ECG e sendo descartada a presença de IAMCST, a dosagem de marcadores de necrose miocárdica constitui uma etapa crucial em qualquer atendimento para a definição diagnóstica seguinte, se o paciente tem uma SCASST ou se deve seguir para um protocolo de dor torácica[5,9,13,14].

No entanto, para correta avaliação dos resultados, é importante que o médico solicitante saiba a cinética dos marcadores no sangue (Quadro 3), qual é o kit disponível em seu serviço e suas sensibilidades e especificidades.

O marcador de necrose miocárdica mais sensível e específico é a troponina, disponível em kits para detecção da troponina T e I (as que atualmente devem ser usadas). Além dela, ainda se justifica a utilização da creatinofosfoquinase, fração MB (CK-MB), em casos específicos, mas a troponina é suficiente na maioria das situações. Os demais marcadores, como DHL, CPK e mioglobina, não são mais utilizados.

CK-MB

A CK-MB tem sido muito utilizada em serviços em todo o Brasil. A disponibilidade de dosagem da CK-MB massa, e não sua detecção por meio da atividade do seu anticorpo, aumentou tanto a sensibilidade quanto a especificidade do método. Costuma elevar-se a partir de 3 h do início da dor e, quando seriada em 0, 3, 6 e 9 h após o início, tende a tornar o diagnóstico mais precoce e praticamente elimina a possibilidade de não detecção de grandes e moderados IAM, mas não detecta pequenos IAM[5,13].

Quadro 3. Cinética dos marcadores de necrose miocárdica

Marcador/elevação	Início (horas)	Pico (horas)	Duração
CK-MB	3 a 12	18 a 24	36 a 48h
Troponina	3 a 12	18 a 24	10 dias

Troponina

As troponinas são consideradas os principais marcadores de diagnóstico e estratificação de risco de SCA e IAM. São mais sensíveis e específicas que a CK-MB e a presença de troponina positiva pode ser interpretada como marcador de formação ativa de trombos, que na presença de dor torácica ou alterações de ECG representa IAM[5,9,13,15].

Sua elevação começa 3 a 4 h após o início da dor, podendo permanecer elevada por até 2 semanas após o evento. Não há diferença fundamental entre as troponinas T e I. O importante é que, em qualquer avaliação de dor torácica a ser realizada, o *cut-off* para IAM seja definido como o percentil 99% da referência do kit utilizado.

A orientação é que, se a troponina inicial for negativa, uma segunda amostra seja dosada entre 6 e 12 h[5,9,13,15,16].

Troponinas ultrassensíveis

Recentemente, as troponinas ultrassensíveis (US) T e I foram introduzidas na prática clínica com limites de detecção de lesão miocárdica de 10 a 100 menores. Dessa forma, um IAM pode ser detectado de maneira mais precoce e mais frequente em pacientes com dor torácica.

A superioridade desses ensaios, particularmente em pacientes com dor torácica de curta duração, foi demonstrada prospectivamente. Com dor torácica de 3 h de duração, a sensibilidade para IAM chega a 100%. O valor preditivo negativo em uma única aferição para IAM é de 95%, valor comparado a medidas seriadas em troponinas não US[9,13,15-20].

Entretanto, apesar do enorme ganho em sensibilidade, as troponinas US podem ser detectadas em situações não relacionadas a IAM. Valores intermediários ou positivos podem ser encontrados em pacientes com dissecção aguda de aorta ou embolia pulmonar, e deve-se sempre considerar um diagnóstico diferencial. Além disso, resultados falsos-positivos foram encontrados em pacientes com miopatias, hipertrofia ventricular, hipertensão pulmonar e insuficiência renal crítica (principalmente com creatinina superior a 2,5 mg/dL)[9,17,18,21,22].

Em razão dessa dificuldade de interpretação dos resultados, recomenda-se que pelo menos duas medidas seriadas de troponina US sejam realizadas para a definição de IAM. Deve-se realizar uma coleta à admissão e outra após 3 h, o que proporciona a sensibilidade de 100% para IAM. Em pacientes com alta suspeita para IAM, nos quais a elevação em 3 h seja discreta ou não tenha ocorrido, deve-se realizar nova coleta com 6 h. Quando a primeira medida for negativa, obtém-se o diagnóstico de IAM quando a segunda aferição com 3 h estiver positiva e com elevação de pelo menos 50% em relação à aferição inicial. Quando a primeira medida for positiva, aguarda-se nova coleta com 3 h e o diagnóstico de IAM é confirma-

do caso haja elevação de 20% em relação à primeira medida[17,21,23] (Figura 3).

As troponinas disponíveis, o limite de detecção, o percentil 99 e o coeficiente de variação estão descritos na Tabela 1. É importante lembrar que, se o resultado da troponina não puder estar disponível 60 min após a coleta, deve-se avaliar a utilização de um equipamento *point of care* para dosagem dos marcadores cardíacos.

Dímero D

O dímero D plasmático é um produto de degradação da fibrina e encontra-se elevado no sangue, em presença de trombose aguda, devido à ativação do sistema fibrinolítico endógeno. Em pacientes com dor torácica e baixa probabilidade pré-teste de embolia pulmonar, a presença de dímero D negativo tem alto valor preditivo negativo e afasta a hipótese diagnóstica. A sensibilidade do dímero D chega a 95%, porém com especificidade de 40%. Em pacientes com alta probabilidade para embolia pulmonar, sua dosagem não deve ser solicitada, pois, mesmo que negativa, não afasta a doença[24].

Ainda no contexto de dor torácica, um dímero D superior a 500 mg/L demonstrou ter sensibilidade em torno de 100% e especificidade de 54% no diagnóstico de dissecção aguda de aorta. Quando associado a valores de pressão arterial sistólica maiores ou iguais a 180 mmHg, a sensibilidade diminui para 40%, porém sua especificidade chega a 96%[25].

Radiografia de tórax

Em casos de SCA, a maioria das radiografias de tórax é normal. Quando visualizados sinais de congestão pulmonar, o prognóstico dos pacientes é pior por representar comprometimento da função miocárdica[10].

A radiografia de tórax apresenta alguma alteração em 85% dos pacientes com dissecção de aorta, como alargamento de mediastino (Figura 4), cardiomegalia devido derrame pericárdico ou derrame pleural. Já em casos de embolia pulmonar, a maior parte das radiografias não apresenta alterações. No entanto, em alguns casos, podem-se observar oligoemia pulmonar, obstrução da artéria pulmonar direita, derrame pleural e áreas de infarto pulmonar (imagem em cunha). A radiografia ainda pode detectar outras causas de dor torácica, tais como pneumotórax, pneumonia e pneumomediastino[10].

Tabela 1. Troponinas ultrassensíveis disponíveis no Brasil e suas características

Fabricante/plataforma	Limite inferior de detecção (ng/L)	Percentil 99 (ng/L)
Roche cobas®/E170 hs-cTnT	5	14
Siemens Centaur® Ultra	-	40
Abbott Architect STAT high sensitive	3,4	16
Beckman Coulter ACCESS AccuTnI+3	-	30

Figura 4. Radiografia de tórax com alargamento do mediastino, em paciente com dissecção aguda de aorta.

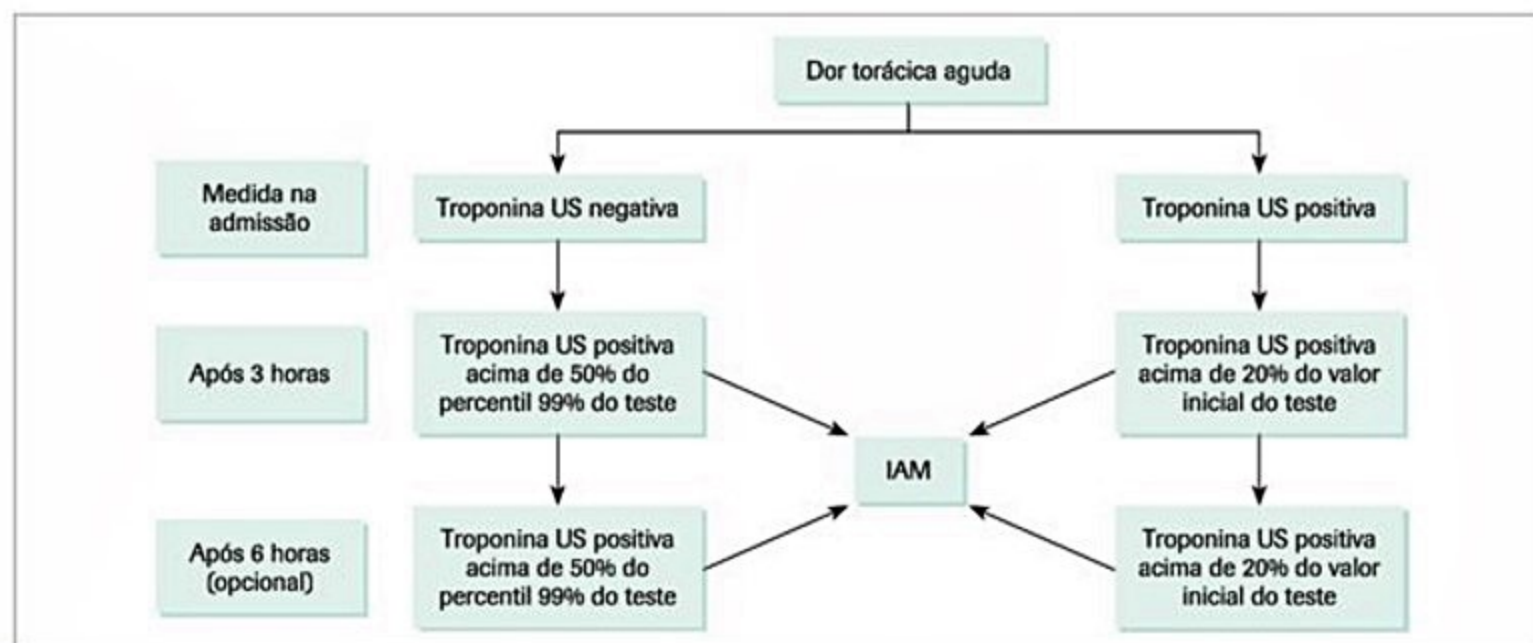



Figura 3. Interpretação de troponina US na emergência. US: ultrassensível; IAM: infarto agudo do miocárdio.

Teste de esforço

Há alguns anos o teste de esforço (TE) começou a ser utilizado em protocolos de dor torácica para exclusão de SCA, uma vez que se mostrou um método de boa sensibilidade e elevado valor preditivo negativo (89% a 100%). Além de ser seguro nessa situação. A realização de TE em avaliação de dor torácica no setor de emergência permite redução expressiva e significativa de internações e custos desnecessários em pacientes com baixo risco[9,26].

As diretrizes internacionais recomendam sua realização em pacientes estáveis e de risco baixo e intermediário, após 8 a 12 h de observação e com ECG e marcadores de necrose miocárdica negativos.[9,10,26]

De forma geral, trata-se de teste amplamente disponível, no entanto com algumas limitações relacionadas ao ECG basal do paciente e suas condições fisiológicas. Pacientes com ECG basal com alterações de repolarização, bloqueio de ramo esquerdo, sobrecarga de ventrículo esquerdo, ritmo de marca-passo, pré-excitação ou ação digitálica dificultam a avaliação de isquemia no esforço. Além disso, pacientes com limitação física ao esforço ou em uso de betabloqueadores podem não alcançar os 85% da frequência cardíaca recomendada, não sendo possível descartar isquemia nessas situações[9,10,26].

Ecocardiograma transtorácico de repouso

Distúrbios de contratilidade miocárdica precedem as alterações eletrocardiográficas e os sintomas anginosos em pacientes com isquemia aguda. Com base nisso, utiliza-se o ecocardiograma (ECO) de repouso na sala de emergência para o diagnóstico de SCA. Em pacientes com dor persistente, o ecocardiograma mostrou-se altamente sensível, com detecção de isquemia em aproximadamente 90% dos pacientes, porém com especificidade de 78%. Além disso, a parede acometida tem total relação com a anatomia coronária encontrada.

Na ausência de sintomas, o método é limitado, com sensibilidade de 17%. No entanto, o valor preditivo positivo é de apenas 31% (semelhante ao ECG de repouso). Alterações segmentares podem não se tornar detectáveis quando o IAM acomete menos de 12% da circunferência ventricular ou 20% da massa miocárdica. Além disso, não é possível diferenciar alterações agudas de crônicas ou de outra etiologia, diminuindo significativamente sua especificidade[9-11].

Outras técnicas, como o uso de ecocardiograma com microbolhas, têm sido implementadas no contexto da dor torácica, com valores preditivos positivo e negativo, respectivamente, de 89% e 91%[5,9-11].

As últimas diretrizes de SCA afirmam ser útil a realização de ecocardiograma de repouso em pacientes com dor torácica na sala de emergência. Apesar de, conforme já mencionado, em pacientes de baixo risco e sem dor, o método tornar-se limitado na detecção de SCA, quando presente, a detecção de disfunção ventricular esquerda é capaz de inferir prognóstico ao paciente avaliado. Além disso, o mesmo pode ser útil em estabelecer diagnósticos diferenciais como dissecção aguda de aorta, embolia pulmonar, estenose valvar aórtica, cardiomiopatia hipertrófica e pericardite.[9,10,25]

Em pacientes com suspeita de embolia pulmonar, o ecocardiograma pode mostrar aumento da pressão sistólica de artéria pulmonar e disfunção aguda de ventrículo direito, inferindo maior gravidade.

Ecocardiograma com estresse

Assim como o TE, em pacientes de baixo/intermediário risco com dor torácica nos quais o ECG é normal e os marcadores de necrose miocárdica negativos, pode-se considerar a realização de ecocardiograma com estresse com dobutamina para detecção de isquemia. Diferentes estudos mostraram sensibilidade de 60 a 95%, especificidade de 68 a 100%, elevado valor preditivo negativo (95 a 98%) e excelente seguimento a longo prazo em pacientes cujo exame não apresentou alterações sugestivas de isquemia. A acurácia é semelhante à cintilografia, com ótimo perfil de segurança. As limitações principais dizem respeito à experiência do examinador, à janela ecocardiográfica, à presença de arritmias, hipo ou hipertensão arterial e incapacidade de atingir 85% da frequência cardíaca máxima esperada. No entanto, a realização de ecocardiograma com estresse mostra melhor acurácia que o TE em pacientes com dificuldade de avaliação eletrocardiográfica ou em mulheres (grupo no qual o TE gera maior número de falso-positivos)[5,9-11].

Ecocardiograma transesofágico

Quando a suspeita diagnóstica for dissecção aguda de aorta, ao menos um ecocardiograma transtorácico deve ser realizado. Apesar de apresentar uma acurácia reduzida para o diagnóstico de dissecção aguda de aorta, o ecocardiograma transtorácico permite visualizar a presença de derrame pericárdico, insuficiência aórtica e alterações segmentares da parede do ventrículo esquerdo. Já em pacientes com instabilidade hemodinâmica, o uso de ecocardiograma transesofágico torna-se a primeira escolha para o diagnóstico, com sensibilidade de 97% a 100% e especificidade de 77% a 100%. A maior limitação é a dificuldade de visualizar os segmentos abdominais. Já em pacientes com suspeita de embolia pulmonar, o ecocardiograma pode mostrar aumento da pressão sistólica de artéria pulmonar e disfunção aguda de ventrículo direito, inferindo maior gravidade[9,10,25].

Cintilografia de perfusão miocárdica em repouso

Esse método permite a obtenção do retrato fiel da perfusão miocárdica no momento da injeção do radionuclídeo, independentemente do momento da obtenção das imagens. Além disso, a reconstrução sincronizada (*gated*) fornece informações sobre as funções ventricular e regional.

Diferentes estudos mostraram sensibilidade de 90 a 100% e valor preditivo negativo de 99% para SCA. Dessa forma, tem-se demonstrado que o uso de cintilografia para avaliação de dor torácica é capaz de reduzir o número de internações, cateterismos e custos, sem aumentar o número de eventos cardiovasculares a longo prazo. Os melhores resultados são obtidos quando a injeção do radioisótopo é realizada durante o episódio de dor. No entanto, alguns estudos mostraram que até 6 h após a ocorrência da dor, o exame pode ser realizado sem perda de valor preditivo negativo e assegurando o mesmo valor prognóstico a longo prazo. A recomendação atual sugere que seja realizado no momento da dor ou, preferencialmente, até 2 h após o episódio[5,9,10,27].

A cintilografia de repouso tem a desvantagem de não estar disponível em todos os serviços ou durante 24 h. Do ponto de vista técnico, a maior limitação para sua realização é a presença de IAM prévio, no qual é impossível somente com a fase de repouso distinguir entre alteração de perfusão crônica ou aguda. Além disso, quando a área de IAM for menor que 5%, o exame pode apresentar resultado falso-negativo. No entanto, em comparação ao TE, além da maior acurácia, a cintilografia exclui a necessidade de coleta de marcadores de necrose antes de sua realização e pode ser realizada mesmo em pacientes com limitações físicas importantes[5,9,10,28].

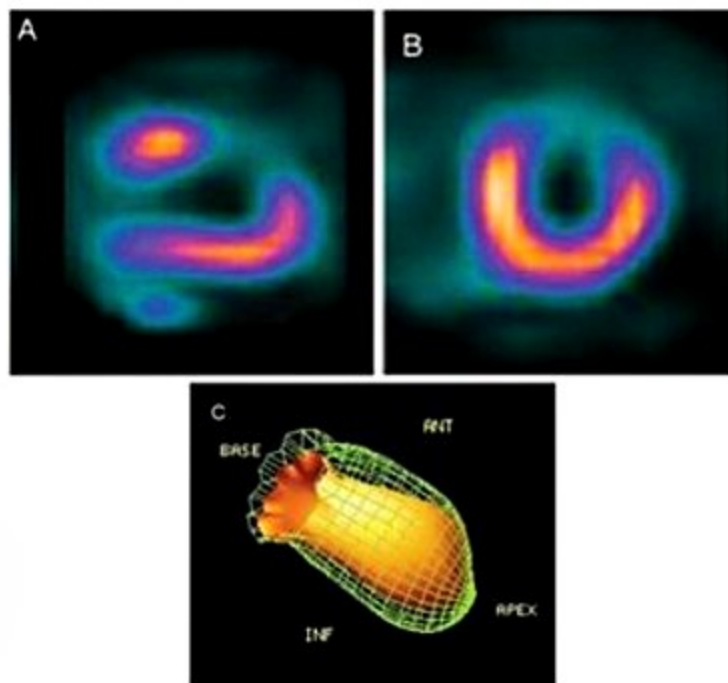



Figura 5. Imagens A (eixo longo vertical) e B (eixo curto): exame de perfusão miocárdica realizado em paciente que procurou o pronto-socorro queixando-se de dor no peito, à esquerda, e no braço esquerdo, de média intensidade, que melhorava com dipirona, mas que depois voltava; o ECG estava normal. Evidencia-se hipoperfusão em projeção das paredes anterior e anterolateral do ventrículo esquerdo. A imagem C mostra o estudo de motilidade, evidenciando hipocinesia da parede anteroapical. O paciente foi admitido e submetido a angiocoronariografia, que mostrou artéria primeira diagonal com lesões localizada e múltipla, sendo a maior de 99% no terço médio. Foi realizada angioplastia com sucesso dessa artéria. Ele teve alta com diagnóstico de infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento de ST, medicado, assintomático.

Cintilografia de perfusão miocárdica com estresse

Em pacientes não elegíveis para cintilografia de repouso, por se apresentarem ao setor de emergência com último episódio de dor há mais de 6 h e/ou que tenham antecedente de IAM prévio, considerados de baixo/intermediário risco, com ECG normal e marcadores de necrose miocárdica negativos após 12 h de observação, pode-se optar por realizar cintilografia de perfusão miocárdica com estresse físico ou farmacológico (adenosina/dipiridamol ou dobutamina). Novamente, essa modalidade de exame é capaz de inferir alto valor preditivo negativo de eventos em curto e longo prazo[10,28].

Cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão

Ainda no contexto de dor torácica aguda, em pacientes com alta probabilidade para embolia pulmonar, principalmente quando a angiotomografia de artérias pulmonares não puder ser realizada (insuficiência renal, anafilaxia ao contraste), pode ser indicada a realização de cintilografia pulmonar de ventilação e perfusão (Figura 6). Trata-se de exame seguro e com valor preditivo positivo de 88%. Quando o resultado do exame é de baixa probabilidade para embolia pulmonar, o diagnóstico pode ser excluído. De forma semelhante, quando o resultado é de alta probabilidade, pode-se considerar como confirmação diagnóstica, e o paciente deve ser tratado como tal. A maior limitação ocorre nos resultados intermediários, em que outros exames devem ser considerados antes de se firmar o diagnóstico[24].

Ressonância nuclear magnética

A ressonância magnética cardíaca permite a visualização da função, viabilidade e perfusão ventricular, além de detectar áreas de fibrose miocárdica (Figura 7). Trata-se de exame ainda pouco disponível nos serviços de emergência pelo mundo. No entanto, tem a grande vantagem utilizar gadolínio em vez de contraste iodado. Dessa forma, as únicas contraindicações são *clearance* de creatinina menor que 30 mL/dL e presença de dispositivos metálicos implantáveis (como marca-passo)[5,9,10].

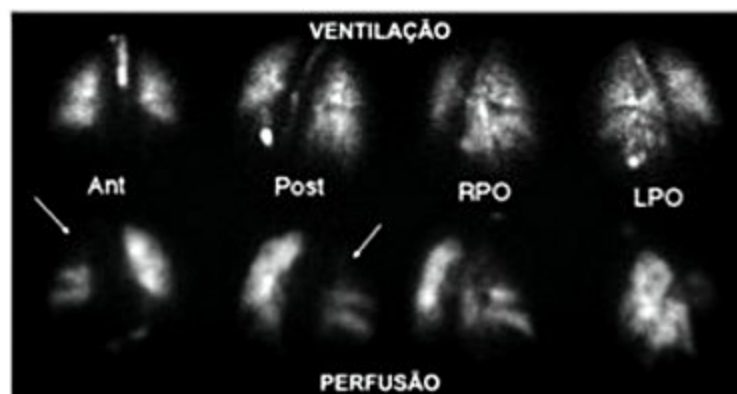
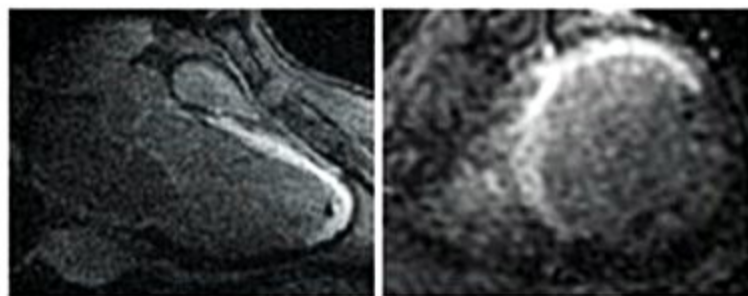



Figura 6. Exemplo de cintilografia de ventilação-perfusão, mostrando falhas de hipoperfusão (setas brancas) em pulmão direito, comparativamente à ventilação.

■ **Figura 7.** Exemplo de isquemia e necrose miocárdica, em região subendocárdica marcada por presença de realce tardio no local.

Diferentes estudos demonstraram o uso de ressonância para detectar ou afastar SCA, com a vantagem de poder, em um mesmo exame, detectar miocardite. Para avaliação de dor torácica, é necessária a injeção de adenosina. Nesse contexto, sua sensibilidade e especificidade chega a 96 e 85%, respectivamente[5,9,10].

Tomografia computadorizada de artérias coronárias

Trata-se de método anatômico e bem menos funcional que os apresentados anteriormente. A tomografia de artérias coronárias (TCAC) permite a visualização da extensão da calcificação coronária, trajeto e lúmen coronários, função ventricular e, eventualmente, até perfusão miocárdica (Figura 8). Tem o potencial de excluir a presença de SCA, principalmente quando realizada por aparelhos de última geração, com 64 ou 320 detectores. Seus melhores resultados, em termos de definição de imagem, ocorrem em pacientes com frequência cardíaca menor que 70 batimentos por minuto (bpm)[5,9,10,29,30].

Existe correlação direta entre a quantidade de cálcio nas artérias coronárias (escore de cálcio) avaliado pela TCAC e a presença de doença coronária obstrutiva e risco, de modo que o valor preditivo negativo é inversamente proporcional ao escore de cálcio. Calcificações coronárias muito extensas podem superestimar a obstrução coronária. De maneira oposta, escore de cálcio zero revela risco muito baixo para o paciente em questão, com valor preditivo negativo para eventos de 100% em acompanhamento de até 4 anos. No entanto, somente em torno de 50% das lesões coronárias obstrutivas têm calcificação importante, o que implica a necessidade de avaliar em conjunto o trajeto delas. Além disso, quando o escore de cálcio é maior que 400 Agatston, a especificidade do método para detectar obstruções coronárias fica comprometida, reduzindo-se a 67%[5,9,10,29-31].

■ **Figura 8.** Angiotomografia de coronárias com reconstrução tridimensional, multiplanar e axial, de paciente sem ateromatose coronariana. VP: ventricular posterior; CD: coronária direita; DP: descendente posterior; DA: descendente anterior; Mg: marginal; Cx: circunflexa; AD: átrio direito; VD: ventrículo direito; AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo.

Diferentes estudos demonstraram elevada sensibilidade (95%), especificidade (86%) valor preditivo negativo (93%) e excelentes desfechos no acompanhamento a longo prazo dos pacientes. Quanto maior o calibre do vaso avaliado (> 2 mm), melhor tende a ser a acurácia do método. Dessa forma, a avaliação do tronco da coronária esquerda e descendente anterior torna-se mais precisa, ao passo que a coronária direita e circunflexa apresenta maior dificuldade de interpretação, em parte também por sua movimentação durante a contração miocárdica[5,9,10,29-34].

Sua melhor indicação encontra-se na avaliação de dor torácica em pacientes de risco baixo/intermediário para doença coronária. Quando comparada à cintilografia miocárdica na avaliação de dor torácica em pacientes de risco baixo/intermediário, a TCAC mostrou acurácia similar. No entanto, a TCAC gera menos custo e necessita de tempo médio mais curto para sua realização (15 h x 3,4 h). Já quando a TCAC foi associada ao TE, esse exame agregou valor diagnóstico, evidenciando doença coronária obstrutiva em 26% dos pacientes com TE normal ou não diagnóstico e descartando doença coronária em 61% dos testes não diagnósticos. Ainda em pacientes com dor torácica e risco baixo/intermediário, a TCAC mostrou, em um estudo com 368 pacientes, sensibilidade e valor preditivo negativo de 100% para SCA após 6 meses de acompanhamento[5,9,10,29-31].

Quando comparada a protocolos de dor torácica tradicionais, a TCAC não altera desfechos como morte ou IAM, porém reduz tempo de internação e número de internações hospitalares desnecessárias, sem aumentar o custo[5,9,10,29-35]. Já Litt et al.[33] mostrou, em um estudo prospectivo e randomizado com 1.370 pacientes, que o uso de TCAC, em comparação à avaliação tradicional associada ao protocolo de dor torácica, apresenta perfil de segurança excelente (nenhuma morte ou IAM ocorreu em 30 dias), mas proporciona maior número de altas hospitalares (49,6% x 22,7%) e menor tempo de internação (18 h x 24,8 h, $p < 0,001$). Não houve diferença nos desfechos de morte ou IAM entre os dois grupos[33].

Apesar de todas as vantagens do método, aproximadamente de 25 a 50% dos pacientes com dor torácica no setor de emergência não são elegíveis para a realização do exame. Além disso, este requer o uso de contraste iodado e radiação em grande escala. As contraindicações princi-

pais são obesidade mórbida, alergia ao contraste, intolerância ao betabloqueador, presença de arritmias, insuficiência renal e lesão coronária prévia não tratada. Em pacientes jovens, principalmente do sexo feminino, a TCAC deve ser evitada devido à quantidade de radiação e ao maior risco associado de câncer de mama[5,9,10,29,30].

Angiotomografia de aorta

Esse é o exame de escolha para o diagnóstico de dissecção de aorta, com sensibilidade de 94% e especificidade de 87% (Figura 9). Trata-se de exame rápido e de grande disponibilidade nos serviços médicos. Permite visualizar a anatomia do vaso e a extensão exata da doença. Baseado nesses achados, a dissecção de aorta segue duas classificações (De Bakey e Stanford), sendo considerada De Bakey I ou II/Stanford A, quando acomete a aorta ascendente (até a emergência do tronco braquiocefálico); e De Bakey III/ Stanford B, quando não há dissecção na porção ascendente. É necessário que o paciente apresente estabilidade hemodinâmica no momento de sua realização, permitindo transporte e mobilização[25].

Angiotomografia de artérias pulmonares

Trata-se do método de escolha em pacientes com suspeita de embolia pulmonar (Figura 10), pois permite visualizar a vasculatura pulmonar até os segmentos mais finos. Necessita de uso de contraste iodado e apresenta dificuldade à sua realização em pacientes hemodinamicamente instáveis. Possui sensibilidade de 83% e especificidade de 96%. Em pacientes com baixa probabilidade pré-teste, o exame apresenta valor preditivo negativo de 96%. No entanto, em pacientes com alta probabilidade pré-teste, o valor preditivo negativo cai consideravelmente para 60%, com valor preditivo positivo de 92% a 96%[24].

Em pacientes que recebem alta hospitalar após realização de angiotomografia pulmonar e sendo descartada embolia pulmonar, somente menos de 1% apresentam algum evento embólico em longo prazo. Em pacientes de probabilidade pré-teste baixa/intermediária, trata-se de exame definitivo. No entanto, em pacientes de alta probabilidade, caso venha negativo, deve ser complementado por ultrassonografia de membros inferiores e/ou cintilografia pulmonar de ventilação-perfusão[24].

Quadro 4. Acurácia dos métodos de avaliação de dor torácica

Método	Valor preditivo negativo
Teste de esforço	89 a 100%
Ecocardiograma com estresse	95 a 98%
Cintilografia miocárdica de repouso	99%
Tomografia coronária	93%

Tomografia de triplo descarte (*triple rule out*)

Entre as vantagens da utilização da tomografia na avaliação de dor torácica destaca-se a possibilidade de realização de diagnósticos diferenciais graves como dissecção de aorta e embolia pulmonar, sendo assim chamado o exame de *triple rule out*. Além disso, esse procedimento pode ainda visualizar pneumotórax, pneumonia e até mesmo patologias abdominais como pancreatites e colecistites, e evitar a realização de outros métodos complementares[36-38].

A principal indicação seria em pacientes de risco baixo/intermediário para SCA, nos quais a possibilidade de outro diagnóstico acometendo aorta ou a circulação pulmonar seria maior. Aproximadamente de 1 a 11% dos pacientes com dor torácica nos quais SCA foi descartada apresentam alguma patologia grave envolvendo aorta ou pulmão. Pacientes com dor torácica anginosa típica, alteração eletrocardiográfica e/ou de marcadores de necrose miocárdica devem seguir os protocolos de rotina e não devem ser submetidos a esse tipo de exame. As diretrizes internacionais ainda não colocam o *triple rule out* como método de escolha para avaliação de dor torácica[30,39].

Figura 9. Angiotomografia de aorta. As setas vermelhas apontam a lâmina de dissecção na aorta torácica ascendente e descendente, em paciente com dissecção aguda de aorta.

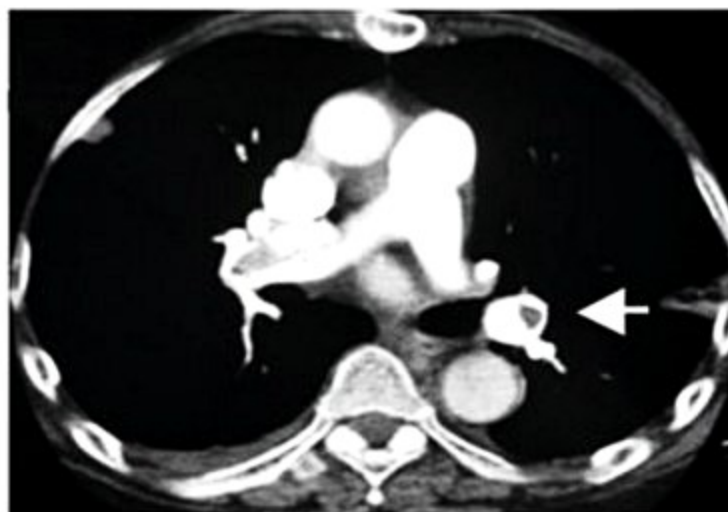



Figura 10. Angiotomografia de tórax. A seta aponta uma falha de enchimento em um acompanhamento da artéria pulmonar. Distal à obstrução, observa-se uma pequena área de infarto pulmonar.

Estudos pequenos mostraram menor tempo de internação em pacientes submetidos ao *triple rule out*, porém sem diferenças em desfechos como morte ou IAM. Metanálise recente incluindo dez estudos mostrou que, em 3.539 pacientes submetidos ao *triple rule out* para avaliação de dor torácica, não houve redução de sensibilidade para detecção de lesões coronárias obstrutivas. No entanto, os autores ressaltam que somente em 1% dos pacientes foi realizado o diagnóstico de embolia pulmonar ou dissecção de aorta, o que não justifica o emprego desse exame de forma rotineira[40].

Algumas outras questões se contrapõem à realização dessa modalidade de exame. O principal deles é a grande quantidade de contraste iodado administrada. Outro problema é a quantidade de radiação empregada, chegando a até duas vezes a utilizada em uma cineangiocoronariografia. Dessa forma, novos estudos são necessários para determinar a real necessidade da realização desse método diagnóstico[5,39,40].

Abordagem sistematizada do paciente com dor torácica

Na abordagem sistematizada, como é realizado nas unidades de dor torácica (UDT) cerca de 80% dos pacientes são dispensados diretamente, com redução de internações de 15 a 20% e de 50% nos custos. Por outro lado, apesar do maior número de altas, a organização das UDT conseguiu reduzir o número de erros de diagnósticos em pacientes com dor torácica, diminuindo o número de pacientes com SCA que recebiam alta hospitalar[2,5,10,41]. Uma UDT pode ter um local fisicamente destinado a ela, ou ser apenas um protocolo bem estabelecido dentro de uma unidade de emergência.

O processo para diagnóstico do paciente com dor torácica no suporte avançado de vida em insuficiência coronariana (Savico) é a sistematização para o diagnóstico da SCA e baseia-se nos passos detalhados a seguir, e que recebem a denominação SCA-4D[4].

Passo 1: triar paciente e classificar a dor em tipo A, B, C ou D

O diagnóstico diferencial da dor torácica é iniciado com uma boa caracterização da dor, que deve ser avaliada de acordo com os seguintes parâmetros: localização, irradiação, fatores desencadeantes, fatores de alívio, duração e sintomas associados. Algumas características da dor aumentam ou diminuem a probabilidade de ser angina. Por exemplo, o desconforto torácico que se irradia para os dois membros superiores ou ombros tem maior probabilidade de ser a SCA (Quadro 6), enquanto dor pleurítica ou que se altera com a posição geralmente é não cardíaca (Quadro 7)[42].

Deve-se sempre lembrar que pacientes podem apresentar SCA sem dor torácica, referindo apenas equivalentes anginosos, como dispneia, desconforto inespecífico, dor epigástrica ou náuseas.

Esses sintomas atípicos são mais comuns em idosos, mulheres e pacientes com diabete melito (DM). Além disso, a mortalidade intra-hospitalar de pacientes que chegam ao serviço de emergência sem dor torácica é de 23,3%, em comparação a 9,3% dos pacientes que apresentam dor torácica como manifestação da SCA. Muitos são dispensados por engano das unidades de emergência, mais frequentemente mulheres com idade inferior a 55 anos, pacientes cuja queixa clinica é dispneia (no lugar da dor torácica) e pacientes com ECG normal.

Estudos também demonstram diferenças na apresentação clínica entre homens e mulheres. As mulheres geralmente são mais idosas (idade média de 70 anos contra 59 anos nos homens) e apresentam menos história pré-

Quadro 5. SCA-4D: Sistematização para diagnóstico de SCA

Dor torácica: triar paciente e classificar a dor em tipo A, B, C ou D
Definir ECG: presença de supradesnivelamento de ST ou sinais de isquemia
DAC: probabilidade baixa, intermediária ou alta
Diagnóstico: confirmar SCA, excluir SCA ou encaminhar para protocolo de dor torácica

Quadro 6. Características da dor que aumentam a probabilidade de SCA

Característica	Razão de chance (IC 95%)
Irradiação para braço direito ou ombros	4,7 (1,9-12)
Irradiação para ambos os braços ou ombros	4,1 (2,5-6,5)
Associada ao exercício	2,4 (1,5-3,8)
Irradiação para o braço esquerdo	2,3 (1,7-3,1)
Associada à diaforese	2 (1,9-2,2)
Associada a náuseas/vômitos	1,9 (1,7-2,3)
Similar a IAM prévio	1,8 (1,6-2)
Dor em opressão	1,3 (1,2-1,5)

IC: intervalo de confiança; IAM: infarto agudo do miocárdio; SCA: síndrome coronariana aguda. (Adaptado de Swap et al.)

Quadro 7. Características da dor que reduzem a probabilidade de SCA.

Característica	Razão de chance (IC 95%)
Dor pleurítica	0,2 (0,1-0,3)
Dor que se altera com a movimentação	0,3 (0,2-0,5)
Dor em pontada	0,3 (0,2-0,5)
Dor reprodutível à palpação	0,3 (0,2-0,4)
Dor em região inframamária	0,8 (0,7-0,9)
Dor não relacionada a esforços	0,8 (0,6-0,9)

IC: intervalo de confiança; SCA: síndrome coronariana aguda. (Adaptado de Swap et al.)

via da DAC conhecida, tabagismo e dislipidemia (DLP). Em relação às características da dor torácica, as mulheres tendem a apresentar mais frequentemente dor de início súbito, com irradiação para o pescoço ou dorso, que piora sob apalpação e com duração superior a 30 min[43].

Nesse momento deve-se incluir a dor torácica em um dos quatro tipos de probabilidade, dependendo de suas características clínicas:

- tipo A, definitivamente anginosa;
- tipo B, provavelmente anginosa;
- tipo C, provavelmente não anginosa;
- tipo D, definitivamente não anginosa.

Passo 2: definir ECG

Na presença de supradesnivelamento do segmento ST ou de sinais de isquemia: o ECG deve ser obtido para todos os pacientes que procuram a unidade de emergência em 10 minutos da chegada, com pronta avaliação pela equipe médica.

Na presença de supradesnivelamento do segmento ST em pelo menos duas derivações contíguas, ou seja, que representem a mesma parede (≥ 2 mm em V2 e V3, ou ≥ 1 mm nas demais derivações), ou de bloqueio de ramo esquerdo (BRE) novo, o diagnóstico de IAM com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCST) está estabelecido e o paciente deve ser rapidamente encaminhado para a sala de emergência para receber tratamento adequado com pronta reperfusão.

Na presença de novo infradesnivelamento do segmento ST de pelo menos 1 mm em ao menos duas derivações contíguas ou inversões de onda T no paciente, em vigência de dor torácica durante a avaliação, este também deve ser encaminhado para a sala de emergência para tratamento de SCA sem supradesnivelamento do segmento ST.

Passo 3: definir a probabilidade de ser doença arterial coronária (DAC)

Após a avaliação do ECG e a avaliação das características da dor torácica, deve-se estimar a probabilidade (baixa, intermediária ou alta) de o paciente ter DAC, com base na história clínica e antecedentes pessoais e familiares. São considerados fatores de risco: hipertensão arterial sistêmica (HAS), DM, DLP, tabagismo, idade (homens, > 45 anos; mulheres, > 55 anos) e história familiar de DAC precoce (homens, < 55 anos; mulheres, < 65 anos).

Estimativa da probabilidade de DAC (Quadro 2):

- baixa, até um fator de risco (diferente de DM) e idade < 60 anos;
- intermediária, dois fatores de risco (diferente de DM) e idade < 60 anos;
- alta, com mais de dois fatores de risco, DM, idade > 60 anos ou doença aterosclerótica conhecida (DAC, doença arterial periférica, doença carotídea).

Passo 4: diagnóstico

Confirmar SCA, excluir SCA ou encaminhar para protocolo de dor torácica. Assim, com base nas características da dor, no exame físico e na probabilidade clínica de DAC, pode-se realizar o fluxograma para o diagnóstico de SCA. O exame físico de pacientes com SCA geralmente é normal. Devem-se procurar sinais de aterosclerose manifestados como sopros de carótidas e diminuições de pulsos arteriais. Nesse caso, o paciente já seria classificado como com alta probabilidade de DAC. Em casos mais graves, podem ser observados no exame físico de entrada: estertores pulmonares (congestão pulmonar), sopro sistólico em foco mitral (significando insuficiência mitral aguda por isquemia do músculo papilar) ou presença de 4ª bulha (disfunção diastólica em decorrência de isquemia miocárdica). Na presença desses sinais ao exame físico, o diagnóstico de SCA já pode ser realizado e o paciente internado para tratamento.

O diagnóstico de SCA deve ser feito em pacientes com dor tipo A ou B e probabilidade de DAC intermediária ou alta, já encaminhando o paciente para tratamento adequado. Pode-se excluir o diagnóstico em pacientes com dor do tipo D e em pacientes com dor do tipo C, mas com probabilidade baixa de DAC (Figura 11). Pacientes para os quais a dúvida persista, ou seja, pacientes com dor tipo C e probabilidade intermediária ou alta de DAC e pacientes com dor tipo A ou B e probabilidade baixa de DAC, devem ser mantidos em observação na unidade de emergência, fazendo o protocolo de dor torácica (Figura 12).

Principais diagnósticos diferenciais da dor torácica

O diagnóstico diferencial da dor torácica deve sempre ser realizado, principalmente com base nas características da dor torácica e dos sintomas associados. Como já mencionado, quando são avaliados pacientes com dor torácica em um hospital geral, entre 12 e 25% apresentam SCA. Apesar de a causa da dor torácica da maioria dos pacientes não ser SCA, esta deve sempre ser considerada e descartada, em razão da alta mortalidade por SCA entre os que não recebem o tratamento adequado.

Entre as causas de dor torácica, sempre devem ser lembradas aquelas que oferecem risco à vida do paciente, como dissecção de aorta, tromboembolismo pulmonar e pneumotórax hipertensivo.

Infarto agudo do miocárdio

O diagnóstico de IAM é feito respeitando-se os critérios da terceira definição universal, publicados em 2012. Para o diagnóstico de IAM é imperativa a documentação da elevação e da queda dos marcadores de necrose miocárdica, de preferência a troponina I ou T, com pelo menos um valor acima do percentil 99 do valor de referência, associado a um destes fatores:

Dor torácica

ECG não isquêmico + exame físico normal

ECG não isquêmico ou exame físico alterado

Dor tipo D ou dor tipo C + baixa probabilidade de DAC

Dor tipo C + probabilidade de DAC intermediária ou alta

Dor tipo A ou B + probabilidade de DAC baixa

Dor tipo A ou B + probabilidade de DAC intermediária ou alta

Excluída SCA

Protocolo de dor torácica

Conduta para SCA

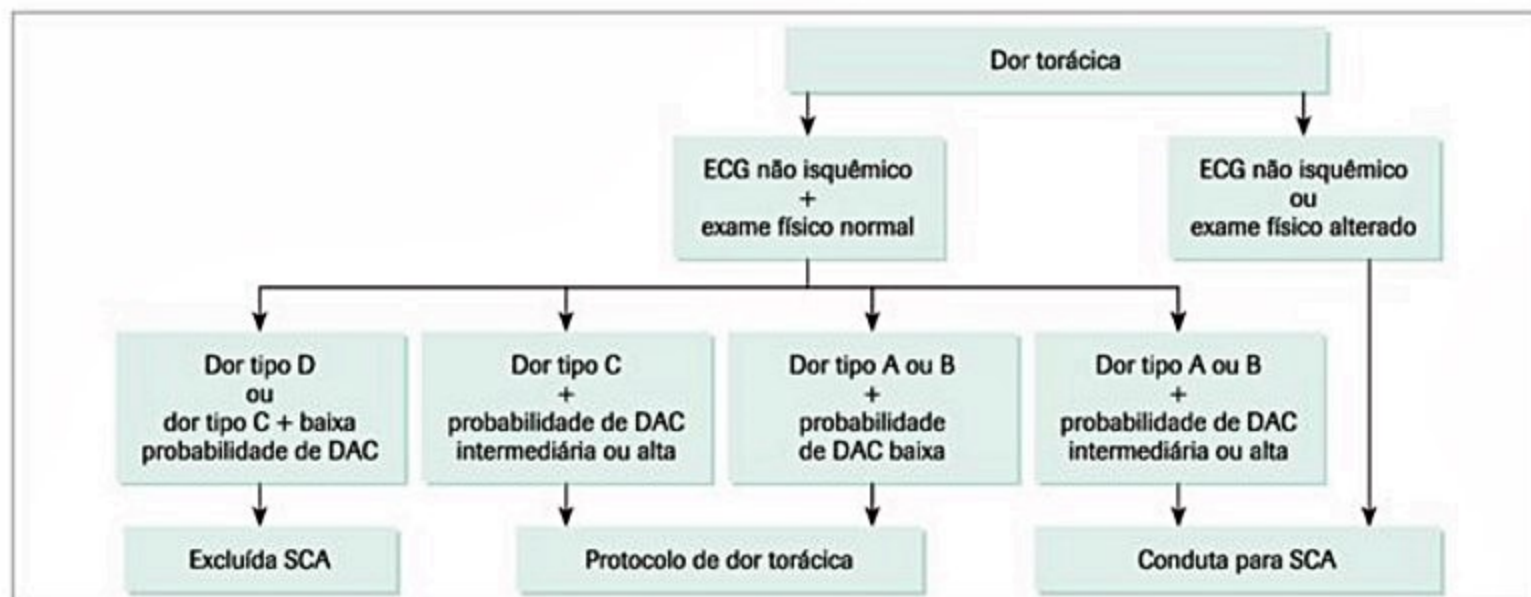



Figura 11. Fluxograma para a abordagem inicial da dor torácica. Legenda: DAC: doença arterial coronariana; ECG: eletrocardiograma: SCA: síndrome coronariana aguda.[43]

Monitorização por no mínimo 9 h após início do quadro
- Clínica: 3/3 h e se dor/alteração do QC
- ECG: 3/3 h e sempre que dor/alteração do quadro clínico
- Marcadores de necrose (admissão e 6 a 9 h)

Ou

Cintilo em repouso ou ângio-TC de coronárias

Positivo

Negativo

Negativo

Considerar TE ou cintilo com estresse

Positivo

Negativo

Tratamento de SCA

Descartado SCA/procurar outros diagnósticos

Figura 12. Protocolo de dor torácica. ECG: eletrocardiograma; SCA: síndrome coronariana aguda; TC: tomografia computadorizada; TE: teste de esforço[44,45].

- sintomas de isquemia miocárdica (dor torácica característica ou equivalente isquêmico);
- alterações no ECG sugestivas de isquemia (infra ou supradesnivelamento do segmento ST, bloqueio de ramo esquerdo novo, inversões de ondas T);
- ondas Q novas no ECG;
- alteração de contratilidade segmentar nova no ecocardiograma;
- identificação de trombo intracoronariano no cateterismo ou na necropsia.

É importante lembrar que, para a indicação de trombólise ou intervenção coronariana percutânea no IAMCST, não se deve em hipótese nenhuma aguardar a confirmação com marcadores.

Dissecção da aorta

A dissecção aguda da aorta geralmente causa dor lancinante, de forte intensidade, retroesternal, com irradiação para o dorso, acompanhada de sudorese e palidez, de início súbito. Geralmente ocorre em pacientes com HAS, aterosclerose, síndrome de Marfan ou Ehlers-Danlos. O exame físico pode revelar assimetria de pulsos arteriais, diferencial de pressão arterial em membros superiores e sopro de insuficiência valvar aórtica (sopro diastólico em foco aórtico). Entretanto, a ausência desses sinais não exclui o diagnóstico.

Em alguns casos, o paciente pode apresentar quadro clínico de acidente vascular encefálico (AVE) – dissecção

para a carótida – ou de isquemia de membros inferiores. O paciente também pode apresentar SCA associada em razão de dissecção do óstio da coronária direita (com supra ou infradesnivelamento do segmento ST em parede inferior) ou do tronco da coronária esquerda (supra ou infradesnivelamento do segmento ST em parede anterior e lateral).

A pressão arterial pode estar aumentada no início do quadro, mas o paciente pode rapidamente evoluir para choque decorrente de ruptura da aorta ou tamponamento cardíaco (hemopericárdio). O ECG geralmente é normal ou apresenta sinais de sobrecarga de câmaras esquerdas (decorrente de HAS de longa evolução). A radiografia de tórax pode apresentar alargamento do mediastino, mas uma radiografia normal não afasta o diagnóstico de SCA.

A angiotomografia de aorta (exame com contraste) é o exame de escolha para o diagnóstico. Em pacientes instáveis, sem condições de transporte para a tomografia e com suspeita de dissecção ascendente, o ecocardiograma transesofágico pode ser utilizado para o diagnóstico.

A dissecção da aorta ascendente pode causar o óbito em horas (mortalidade de 25% em 24 h) e é uma emergência que deve ser prontamente diagnosticada, para que seja instituído o tratamento cirúrgico o mais rapidamente possível. Medidas de suporte com analgesia, nitroprussiato de sódio e betabloqueadores para controle da pressão arterial e frequência cardíaca devem ser feitas em pacientes com HAS na admissão.

Pericardite aguda

A pericardite causa dor torácica retroesternal ou precordial, pleurítica, que piora com a respiração e melhora com a posição de "prece maometana" (sentar-se com o tronco inclinado para a frente). Pode irradiar para o pescoço e região do trapézio. O paciente pode apresentar história prévia de gripe, febre baixa e mal-estar, pois a principal causa da pericardite é viral. O exame físico pode revelar atrito pericárdico, que pode ser dinâmico. Geralmente acomete pacientes mais jovens e a dor é aliviada com analgésico comum.

O ECG pode demonstrar infradesnivelamento do segmento PR e supradesnivelamento difuso do segmento ST. O diagnóstico diferencial do IAMCST pode ser feito porque o supradesnivelamento é difuso (não respeita a parede acometida) e geralmente côncavo. Cabe lembrar que o ecocardiograma não é um bom exame para a avaliação do pericárdio, na pericardite aguda, mas é bom para avaliar a presença de derrame pericárdico associado. Portanto, um ecocardiograma normal não exclui o diagnóstico.

O tratamento inclui o uso de anti-inflamatórios e colchicina.

Tromboembolismo pulmonar

A dor torácica ocorre em 50% dos episódios de tromboembolismo pulmonar (TEP) e geralmente é uma dor pleurítica, ventilatório-dependente. O principal sintoma clínico do tromboembolismo pulmonar é a dispneia súbita, que está presente na maioria dos casos. Hemoptise pode ocorrer na minoria dos pacientes. Na história, deve-se perguntar sobre fatores de risco para tromboembolismo pulmonar (trombose venosa profunda prévia, tabagismo, cirurgia ou trauma recente, uso de anticoncepcional oral ou terapia de reposição hormonal, história de trombofilia, viagens longas, câncer, insuficiência cardíaca). No exame físico, geralmente podem-se observar taquipneia e hipoxemia com ausculta pulmonar normal. Em casos de TEP maciço, o paciente pode apresentar choque e sinais de falência de VD na admissão.

O achado mais frequente no ECG é a taquicardia sinusal, mas o mais específico é a presença de S1, Q3, T3 (onda S em DI, onda Q em DIII e inversão de onda T em DIII) (Figura 5). Quanto à radiografia de tórax, o achado mais frequente é um pequeno derrame pleural unilateral e os mais específicos são uma imagem em cunha (significando infarto pulmonar) e o sinal da oligoemia (uma região menos penetrada que significa diminuição da perfusão sanguínea).

O exame de escolha para o diagnóstico é a angiotomografia de artérias pulmonares (exame contrastado). O ecocardiograma transtorácico deve sempre ser realizado para a estimativa da pressão da artéria pulmonar e avaliação do ventrículo direito. A troponina e o peptídeo natriurético tipo B (BNP) podem ser dosados como fator prognóstico: quando estes marcadores estão aumentados, significa um tromboembolismo pulmonar grande com pior prognóstico.

Após o diagnóstico, o paciente deve ser internado e prontamente iniciada a anticoagulação plena. Em casos de instabilidade hemodinâmica, pode ser realizada a trombólise com rTPA caso não haja contraindicações.

Causas pulmonares

O pneumotórax pode ser prontamente diagnosticado com o exame físico (ausência ou diminuição de murmúrio vesicular do lado acometido e hipertimpanismo à percussão) e uma radiografia de tórax, não oferecendo dificuldade diagnóstica. Cabe ressaltar a importância do exame físico nesses casos.

Em um quadro de pneumonia e no derrame pleural, a dor torácica tem características pleuríticas, sendo acompanhada por dispneia. Na pneumonia, o paciente geralmente apresenta tosse com expectoração amarelada e febre (pode estar ausente em idosos). No exame físico, podem ser auscultados estertores pulmonares localizados (pneumonia) e abolição do murmúrio vesicular na base do lado acometido (derrame pleural) e a radiografia de tórax revela o diagnóstico.

Causas gastrointestinais

A dor torácica do refluxo gastresofágico é caracterizada como uma dor retroesternal em queimação que piora ao deitar em decúbito horizontal, melhora ao sentar e

com antiácidos. O exame físico é normal. O espasmo esofagiano é um diagnóstico diferencial difícil da angina porque a dor pode ser retroesternal em episódios, acompanhada de sudorese e aliviar com o uso de nitratos. Além disso, é um diagnóstico de excluso porque não existe um exame complementar confiável que possa ser feito na emergência.

A úlcera gástrica geralmente causa uma dor epigástrica em queimação que piora com a alimentação. A colecistite aguda geralmente causa dor em hipocôndrio direito, mas pode também ter irradiação retroesternal contínua e causar dívida diagnóstica principalmente em pacientes com diabetes.

A pancreatite geralmente causa dor na parte superior do abdome com irradiação para o dorso, acompanhada de náuseas e vômitos.

Cabe lembrar que, em todas essas situações, o ECG não apresenta alterações de isquemia aguda. Esses pacientes devem seguir a sistematização para o diagnóstico da SCA-4D. Geralmente são classificados como tendo dor do tipo C e, se tiverem uma probabilidade intermediária ou alta de DAC, serão submetidos ao protocolo de dor torácica.

Pele e músculos

Geralmente, a dor muscular piora com a movimentação do tronco, e o paciente apresenta dor à palpação. Costuma ser uma dor do tipo D.

O herpes-zoster é uma causa comum de dor torácica em queimação porque causa neurite. Cabe ressaltar que a dor pode preceder as lesões de pele e respeita o dermátomo acometido.

Psicogênica

A síndrome do pânico pode ser uma causa de dor torácica na unidade de emergência, geralmente é acompanhada de dispneia e ansiedade. O diagnóstico é por exclusão das outras causas de dor torácica.

Considerações finais

A sistematização do atendimento da dor torácica é importante para o rápido diagnóstico de SCA, e para definir quais pacientes podem ser liberados e quais devem ficar em observação. Os passos estão sumarizados no processo mnemônico de sistematização para o diagnóstico da SCA–4D.

Um dos passos mais importantes é o paciente com dor torácica realizar um ECG em 10 minutos da chegada para exclusão de IAMCST ou alterações isquêmicas agudas. A dor torácica deve ser classificada em tipo A, B, C ou D e a probabilidade de DAC deve ser estimada. Pacientes sem confirmação de SCA e aqueles em que a exclusão de SCA não puder ser feita devem ser mantidos em observação e submetidos aos procedimentos do protocolo de dor torácica.

Referências bibliográficas

1. Czarnecki A, Chong A, Lee DS, Schull MJ, Tu JV, Lau C, et al. Association between physician follow-up and outcomes of care after chet pain assesment in high-risk patient. Circulation. 2013;127:1386-1394.
2. Cannon CP. Acute coronary syndromes: risk stratification and initial management. Cardiol Clin. 2005;23:401-409.
3. Herren KR, Mackway-Jones K. Emergency management of cardiac chest pain: a review. Emerg Med J. 2001;18:6-10.
4. Oliveira MT Jr, Canesin MF, Nazima WI, Gualandro DM, Pereira-Barreto AC, Soeiro AM, et al. Suporte avançado de vida em insuficiência coronariana. 1ª ed. Barueri: Manole; 2014.
5. Pferfeman E, Forlenza LMA. Estrutura da unidade de dor torácica. In: Serrano CV Jr., Timerman A, Stefanini E. Tratado de cardiologia Socesp. 2ª ed. Barueri: Manole; 2009. p. 844-60.
6. McCarthy BD, Beshanky JR, D'Agostino RB, Selker HP. Missed diagnosis of acute myocardial infarction in the emergency department: results from a multicenter study. Ann Emerg Med. 1993;22:579-82.
7. McCaig L, Burt C. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey; 2003 Emergency Department Summary. In: Advance Data from Vital and Health Statistics, Centers for disease control and prevention. Atlanta (GA); 2005.
8. Lee TH, Goldman L. Evaluation of the patient with acute chest pain. N Engl J Med.2000;342:1187-95.
9. Hamm CW, Bassand J, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2011;32:2999-3054.
10. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, Diercks D, Farkouh ME, Garvey L, et al. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain. Circulation. 2010;122:1756-76.
11. Sarko J, Pollack CV. Beyond the twelve-lead electrocardiogram: diagnostic tests in the evaluation for suspected acute myocardial infarction in the emergency department. The J of Emerg Med. 1997;15:839-47.
12. Wang K, Asinger RW, Marriott HJL. ST-Segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2003;349:2128-35.
13. Jaffe AS. Use of biomarkers in the emergency department and chest pain unit. Cardiol Clin.2005;23:453-65.
14. Lin Steve, Yokoyama H, Rac VE, Brooks SC. Novel biomarkers in diagnosing cardiac ischemia in the emergency department: a systematic review. Ressuscitation. 2012;83:684-91.
15. Januzzi JL, Bamberg F, Lee H, Truong QA, Nichols JH, Karakas M, et al. High-sensitivity troponin T concentrations in acute chest pain patients evaluated with cardiac computed tomography. Circulation. 2010;121:1227-34.
16. Lippi G. Biomarkers of myocardial ischemia in the emergency room: cardiospecific troponin and beyond. Eur J of Intern Med. 2013;24:97-99.
17. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, et al. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. Eur Heart J. 2012;21:1-7.
18. Sonel A, Sasseen BM, Fineberg N, Bang N, Wilensky RL. Prospective study correlating fibrinopeptide A, troponin I, myoglobin and myosin light chain levels with early and late ischemic events in consecutive patients presenting to the emergency department with chest pain. Circulation. 2000;102:1107-13.
19. Dadkhah S, Sharain K, Sharain R, Kiabayan H, Foschi A, Zonta C, et al. The value of bedside cardiac multibiomarker assay in rapid and accurate diagnosis of acute coronay syndromes. Crit Pathways in Cardiol. 2007;6:76-84.
20. Chan D, Ng LL. Biomarkers in acute myocardial infarction. BMC Med. 2010;8:34.
21. Jaffe AS, Ordonez-Llanos J. High sensitivity troponin in chest pain and acute coronary syndromes. A step forward? Rev Esp Cardiol. 2010;63:763-9.
22. Tanindi A, Cemri M. Troponin elevation in conditions other than acute coronary syndromes. Vasc Health Risk Manag.2011;7:597-603.
23. Wu AHB, Jaffe AS. The clinical need for high-sensitivity cardiac troponin assays for acute coronary syndromes and the role for serial testing. Am Heart J. 2008;155:208-14.
24. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2008;29:2276-315.
25. Sheikh AS, Ali K, Mazhar S. Acute Aortic Syndrome. Circulation. 2013;128:1122-7.
26. Amsterdam EA, Kirk JD, Diercks DB, Lewis WR, Turnipseed SD. Exercise testing in chest pain units: rationale, implementation, and results. Cardiol Clin. 2005;23:503-16.
27. Runza G, Alaimo V, La Grutta I, Galia M, Basile A, Cademartiri F, et al. Can ECG-gated MDCT be considered an obligatory step to plan and manage a new chest-pain unit? Eur J Radiol. 2007;64:48-57.
28. Lateef F, Gibler B. Provocative testing for chest pain. Am J Emerg Med. 2000;18:793-801.
29. Lau J, Ioannidis JP, Balk EM, Milch C, Terrin N, Chew PW, et al. Diagnosing acute cardiac ischemia in the emergency department: a systematic review of the accuracy and clinical effect of current technologies. Ann Emerg Med. 2001;37:453-60.

30. Cury RC, Feutchner G, Pena CS, Janowitz WR, Katzen BT, Ziffer JA. Acute chest pain imaging in the emergency department with cardiac computed tomography angiography. J Nucl Cardiol. 2008;15:564-75.
31. Limkakeng AT, Halpern E, Takakuwa KM. Sixty-four-slice multidetector computed tomography: the future of ED cardiac care. Am J Emerg Med. 2007;25:450-8.
32. Poon M, Cortegiano M, Abramowicz AJ, Hines M, Singer AJ, Henry MC, et al. Associations between routine coronary computed tomography angiography and reduced unnecessary hospital admissions, length of stay, recidivism rates, and invasive coronary angiography in the emergency department triage of chest pain. J Am Coll Cardiol. 2013;62:543-52.
33. Litt HI, Gatsonis C, Snyder B, Singh H, Miller CD, Entrikin DW, et al. CT angiography for safe discharge of patients with possible acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2012;366:1393-403.
34. Truong QA, Hayden D, Woodard PK, Kirby R, Chou ET, Nagurney JT, et al. Sex differences in the effectiveness of early coronary computed tomography angiography compared with standard emergency department evaluation for acute chest pain: the rule-out myocardial infarction with computer-assisted tomography (Romicat)-II Trial. Circulation. 2013;127:2494-502.
35. Hoffmann U, Truong QA, Schoenfeld DA, Chou ET, Woodard PK, Nagurney JT, et al. Coronary CT angiography versus standard evaluation in acute chest pain. N Engl J Med.2012;367:299-308.
36. Lee HY, Yoo SM. Coronary CT angiography in emergency department patients with acute chest pain: triple rule-out protocol versus dedicated coronary CT angiography. Int J Cardiovasc Imaging. 2009;25:319-26.
37. Halpern EJ. Triple-rule-out CT angiography for evaluation of acute chest apin and possible acute coronary syndrome. Radiology. 2009;252:332-45.
38. Gallagher MJ, Raff GL. Use of multislice CT for the evaluation of emergency room patients with chest pain: the so-called "triple rule-out". Cathet Cardiovasc Interv. 2008;71:92-9.
39. Yoon YE, Wann S. Evaluation of acute chest pain in the emergency department – "triple rule-out" computed tomography angiography. Cardiol Rev. 2001;19:115-21.
40. Ayaram D, Bellolio F, Murad MH, Laack TA, Sdosty AT, Erwin PJ, et al. Triple rule-out computed tomographic angiography for chest pain: a diagnostic systematic review and meta-analysis. Acad Emerg Med. 2013;20:861-71.
41. Fernandez JB, Ezquerra EA, Genover XB, O'Callaghan AC, Gárriz II, Jimenez JJ, et al. Chest pain units. Organization and protocol for the diagnosis of acute coronary syndromes. Rev Esp Cardiol. 2002;55:143-54.
42. Swap CJ, Nagurney JT. Value and limitations of chest pain history in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndromes. JAMA. 2005;294(20):2623-9.
43. Rubini Gimenez M, Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Wildi K, Haaf P, et al. Sex-specific chest pain characteristics in the early diagnosis of acute myocardial infarction. JAMA. 2014;174(2):241-9.
44. Nicolau JC, Timerman A, Piegas LS, Marin-Neto JA, Rassi A. Jr. Guidelines for unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction of the Brazilian Society of Cardiology. 2ª ed.2007. Arq Bras Cardiol. 2007;89:e89-e131.
45. Soeiro AM, Mattos FR, Pedrotti HS, Oliveira MT Jr. Abordagem de dor torácica na emergência. In: Soeiro AM, Leal TCAT, Oliveira MT Jr, Kalil R Filho. Manual de condutas práticas da unidade de emergência do InCor. 1ª ed. Barueri SP: Manole; 2015. p.3-21.

Síndromes Coronárias Agudas

19

Roberto Rocha C. V. Giraldez
Carlos V. Serrano Jr.
José Carlos Nicolau

SUMÁRIO

Introdução

A doença arterial coronária é caracterizada pela presença de placas ateroscleróticas ou ateromas nos vasos da circulação arterial do coração. A aterosclerose coronária pode ser assintomática quando o grau de obstrução causado pelo ateroma é insuficiente para prejudicar o fluxo de sangue ao miocárdio. A placa, no entanto, pode ter caráter obstrutivo, desencadeando o aparecimento de sintomas. Há duas formas clínicas principais de manifestação da doença arterial coronária. Uma delas, estável, costuma desencadear o aparecimento de sintomas anginosos a esforços regulares. A forma instável, ao contrário, está normalmente relacionada a manifestações clínicas que surgem a mínimos esforços ou em repouso. Enquanto as formas estáveis ou crônicas da doença aterosclerótica coronária têm caráter benigno, a doença instável é sempre uma condição de alto risco, associada a elevadas morbidade e mortalidade. As formas instáveis ou agudas da doença arterial coronária, conhecidas como síndromes coronárias agudas (SCA), dividem a primeira posição na mortalidade global em nosso país com as doenças cerebrovasculares e devem ocupar o primeiro lugar em breve a partir de um controle mais adequado da hipertensão, principal fator de risco para a doença vascular cerebral. No mundo, a forma aguda da doença arterial coronária é a principal causa de óbito. A coronariopatia aguda representa também um enorme ônus financeiro ao sistema público de saúde. Estima-se que mais de 1,7 milhão de portadores de SCA sejam hospitalizados anualmente. Essa situação dramática que envolve a coronariopatia aguda pode, no entanto, desmerecer os sensíveis avanços alcançados na sua profilaxia e terapêutica ao longo das últimas décadas e que contribuíram para a redução de sua gravidade. Este capítulo aborda os principais aspectos fisiopatológicos, clínicos e terapêuticos das SCA, mostrando os principais avanços dos últimos anos e suas implicações na abordagem dessa doença[1].

As SCA distribuem-se ao longo de um espectro contínuo de alterações patológicas e manifestações clínicas. Elas são o resultado de um processo agudo de instabilização da placa aterosclerótica com a formação de um trombo intracoronário que promove agravamento súbito da obstrução vascular. Dependendo do grau de obstrução coronária e da severidade da isquemia miocárdica resultante, podem surgir diferentes síndromes clínicas. A presença de um trombo parcialmente oclusivo com fluxo sanguíneo residual ou de uma oclusão transitória da luz vascular está associada a formas mais brandas da doença aguda, como a angina instável (AI) e o infarto sem supradesnível do segmento ST (IMSST), as SCA sem supradesnível de ST (SCASST). Em condições extremas de oclusão total da luz arterial e privação completa do fluxo miocárdico, normalmente se desenvolve um infarto com supradesnível do segmento ST (IMST). Assim, a intensidade da isquemia miocárdica produzida pelo grau de obstrução do lúmen vascular determina o tipo de SCA e a gravidade do quadro clínico.

Além de sua caracterização pelas mudanças eletrocardiográficas encontradas na fase aguda, as SCA também podem ser descritas pelas regiões do tecido miocárdico atingidas pela isquemia. Assim, as SCASST costumam provocar isquemia do tecido miocárdico restrita à região subendocárdica. Quando a isquemia é severa e persistente, a onda de necrose se estende por toda a espessura do miocárdio e o infarto é dito transmural. Nesse caso, desenvolve-se uma onda Q ao ECG, caracterizando um IM com onda Q ou, simplesmente, Q.

Etiologia

As síndromes coronárias agudas são desencadeadas a partir da instabilização de uma placa aterosclerótica com trombose oclusiva em cerca de 90% dos casos. Outras vezes, elas podem resultar de processos patológicos de natureza diferente que também promovem um desequilíbrio entre a oferta de O_2 ao miocárdio e o seu consumo. Entre as causas mais comuns de insuficiência coronária aguda não aterosclerótica está o espasmo coronário. Normalmente produzido em áreas de aterosclerose incipiente, o vasoespasmo primário resulta de uma alteração da função vasodilatadora do endotélio (disfunção endotelial) com aumento do tônus vascular. Ele costuma acometer pacientes jovens do sexo feminino, provocando quadros de angina instável. O espasmo coronário também pode ser secundário ao uso de agentes simpatomiméticos, como a cocaína. Nesse caso, o caráter mais prolongado do espasmo com aumento do consumo de O_2 pelo miocárdio pode causar quadros mais graves, como IM ou morte súbita. A embolização coronária a partir de trombos valvares ou atriais também é uma etiologia a ser considerada em portadores de próteses mecânicas ou endocardite bacteriana ou na fibrilação[2]. O Quadro 1 inclui as principais causas não ateroscleróticas de SCA.

Quadro 1. Causas não ateroscleróticas de síndromes coronárias agudas

Arterites Doença de Takayasu Síndrome de Kawasaki Lúpus eritematoso Espondilite anquilosante Artrite reumatoide	**Estreitamento luminal** Espasmo coronário Dissecção da aorta Dissecção de artéria coronária
Trauma Laceração Iatrogênico Radioterapia torácica	**Anomalias congênitas** Origem anômala de coronária Fístula coronária Aneurisma de coronária
Espessamento intimal Doença de Hurler Doença de Fabri Amiloidose Homocisteinúria Esclerose intimal juvenil Pseudoxantoma elástico	**Êmbolos para coronárias** Endocardite infecciosa Endocardite não bacteriana Prolapso de valva mitral Êmbolos de prótese valvares Mixoma cardíaco Fibroelastoma de valva aórtica Trombos de cateteres
Hematológicas Policitemia vera Trombocitose Coagulação intravascular disseminada Púrpura trombocitopênica	**Alteração do suprimento miocárdico** Estenose e insuficiência aórtica Tireotoxicose Hipotensão prolongada Envenenamento por CO
Outras causas Abuso de cocaína Contusão miocárdica Complicações do cateterismo Infarto com artérias coronárias normais	

Ateroma instável

A forma aguda da doença arterial coronária é normalmente precipitada pela instabilização da placa aterosclerótica, como descrito. As alterações anatomopatológicas mais comumente encontradas no ateroma instável são rotura da placa, erosão superficial e hemorragia intraplaca (Figura 1). A rotura da placa aterosclerótica (Figura 1A) é a forma mais grave de instabilização do ateroma, sendo encontrada em mais de 2/3 dos infartos fatais. A placa rota expõe ao sangue circulante substâncias altamente trombogênicas localizadas no seu núcleo lipídico, desencadeando a formação local de um coágulo. O fator tecidual é a mais importante dessas substâncias ao promover a rápida ativação da coagulação extrínseca do sangue e das plaquetas circulantes. A erosão superficial da placa (Figura 1B) é a alteração patológica relacionada às formas mais brandas da doença coronária aguda, como a AI e o IMSST. Ela se caracteriza pela remoção de placas de endotélio vascular com exposição do colágeno tipo IV localizado na membrana basal. Nesse caso, a exposição do tecido colágeno subendotelial nas áreas de descamação do endotélio inicia um processo trombótico por estimulação das plaquetas circulantes. Na erosão superficial, a ativação dos elementos envolvidos na trombose sanguínea tende a ser mais tênue, produzindo um coágulo hemostático plaquetário mais friável do que na rotura de placa. Apesar de seu caráter mais benigno, a erosão da placa responde por aproximadamente 20% dos óbitos fatais por IM. Finalmente, a hemorragia da placa (Figura 1C), forma mais rara de instabilização do ateroma, promove sua rotura ao provocar rápida expansão da lesão[3].

Fisiopatologia

Mecanismos moleculares de instabilização da placa aterosclerótica

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento e na instabilização dos ateromas coronários são parcialmente conhecidos. Ao longo dos últimos anos, a teoria inflamatória tem merecido especial destaque por explicar várias alterações histológicas e funcionais observadas na doença aterosclerótica. De forma simplificada, a placa aterosclerótica estável apresenta um núcleo lipídico contendo macrófagos ricos em gordura citoplasmática, conhecidos como células espumosas, além de debris celulares e gorduras livres. O núcleo lipídico permanece isolado do compartimento sanguíneo por uma capa fibrosa de colágeno bem estruturada. A partir de estímulos não

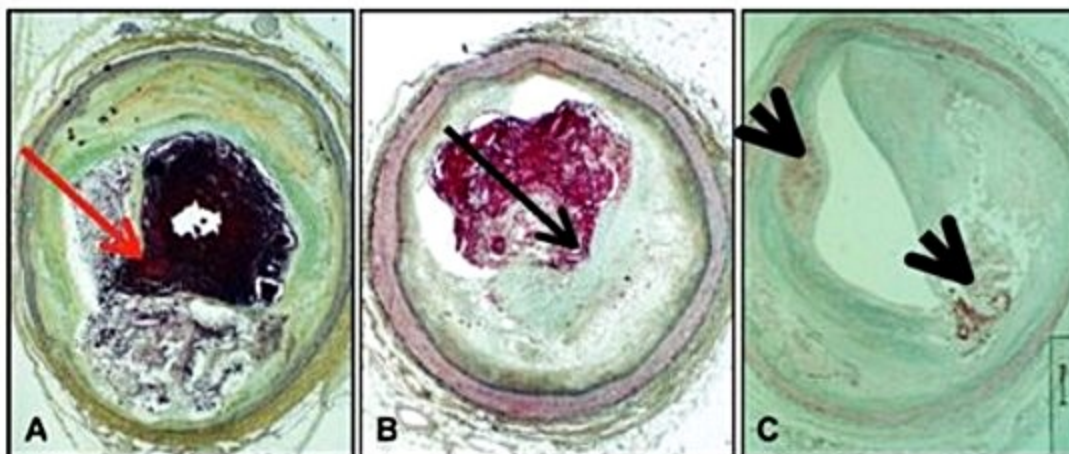



Figura 1. Alterações anatomopatológicas na instabilização da placa de ateroma, precipitando a síndrome coronária aguda. Em A, há rotura da capa fibrótica (seta vermelha) com formação de trombo intraluminal oclusivo. Em B, verifica-se erosão do endotélio sobre a placa (seta negra), e formação de trombo suboclusivo. Em C, pontos de hemorragia intraplaca (setas menores) expandem agudamente a placa, levando a lesão endotelial. Imagens cedidas pela Dra. Maria de Lourdes Higuchi, InCor-HCFMUSP.

inteiramente esclarecidos, como processos infecciosos agudos ou fatores que estimulam uma resposta oxidativa sistêmica, desenvolve-se um processo inflamatório que envolve a circulação e o próprio ateroma. No interior do ateroma, essa inflamação se caracteriza pela ativação de células da resposta imune celular, principalmente os linfócitos T, concentrados nas bordas das placas. Assim, linfócitos T ativados sintetizam quantidades aumentadas de interferon-gama, citocina capaz de bloquear a síntese de colágeno pelas células musculares lisas que migraram para a região subendotelial a partir da camada média vascular. Ao interferir na formação do colágeno que compõe o arcabouço da placa aterosclerótica, as células T promovem o adelgaçamento da capa fibrosa do ateroma, reduzindo sua resistência e predispondo-o à rotura. Simultaneamente à ação do interferon, as metaloproteinases, colagenases presentes no interstício da placa aterosclerótica, passam a ser produzidas e liberadas em concentrações elevadas a partir de macrófagos teciduais, acelerando o processo de decomposição do colágeno fibrilar que compõe o ateroma. Dessa forma, surge a placa suscetível que pode se romper ou erodir em condições de sobrecarga hemodinâmica, principalmente em suas margens, onde a capa fibrosa é mais fina e a tensão circunferencial mecânica mais intensa. Por esse motivo, as SCA podem ser desencadeadas por vigorosa atividade física ou estresse emocional. A hiperatividade simpática desencadeada nessas circunstâncias provoca elevação da pressão arterial, frequência cardíaca e força contrátil do coração, impondo intensa sobrecarga mecânica sobre a placa aterosclerótica. A despeito disso, normalmente não existe fator desencadeante identificável para as SCA[4,5].

Além da inflamação da placa aterosclerótica, sabe-se que, nas SCA, há uma resposta inflamatória sistêmica aguda com elevação de diversos marcadores, como proteína C-reativa, interleucina-6 e fator de necrose tumoral beta. Os níveis desses mediadores inflamatórios mantêm correlação com o prognóstico da doença aterosclerótica aguda e ajudam a estratificar o seu risco. Aparentemente, essa inflamação sistêmica parece resultar do processo inflamatório que se desenvolve no interior da placa aterosclerótica, embora ainda haja muita especulação a respeito.

Aterotrombose

A rotura ou erosão da placa aterosclerótica permite o contato direto de substâncias trombogênicas em seu interior com plaquetas circulantes e proteínas da coagulação. Essa interação desencadeia o processo de trombose sanguínea por duas vias distintas. Inicialmente, a lesão vascular da placa instável com exposição da matriz subendotelial promove a adesão de plaquetas circulantes ao colágeno intersticial (Figura 2). Essa adesão pode acontecer por via direta pelas glicoproteínas de superfície ou indiretamente por meio do fator de Von Willebrand, que atua como uma ponte para a adesão plaquetária. A adesão ao colágeno subendotelial promove ativação das plaquetas, caracterizada por mudanças conformacionais com aumento de sua superfície de contato e liberação de substâncias retidas nos seus grânulos citoplasmáticos. As pla-

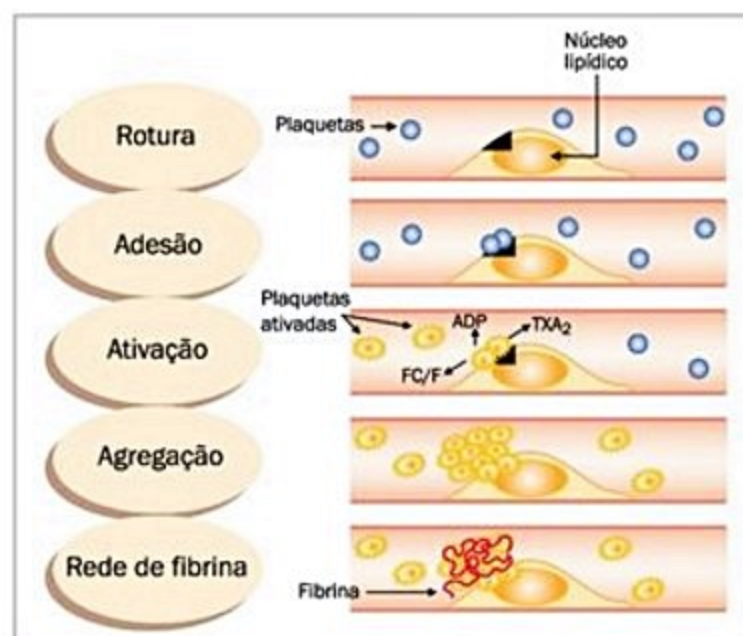



Figura 2. Ativação plaquetária na síndrome coronária aguda. A instabilização da placa aterosclerótica expõe substâncias pró-trombóticas em seu interior. Assim, plaquetas circulantes aderem a sua superfície e sofrem transformações morfológicas, liberando substâncias que ativam outras plaquetas circulantes e o sistema de coagulação, como o tromboxane A2 (TXA_2), ADP, fatores de coagulação (FC) e fibrinogênio (F). Finalmente, forma-se um trombo branco unido por uma rede de fibrina.

quetas ativadas também passam a expressar receptores específicos de superfície, principalmente a glicoproteína IIb/IIIa que, juntamente com moléculas de fibrinogênio, permite agregação intercelular. Parte dos mediadores secretados pelas plaquetas ativadas, como a adenosina difosfato (ADP) e o fibrinogênio, induzem agregação plaquetária e estabilização do trombo, enquanto outros estimulam o sistema de coagulação (fator V, XI e XIII) ou promovem vasoconstrição arterial (tromboxano A2).

A fase plaquetária da trombose é responsável pela formação de um coágulo hemostático que visa interromper o sangramento. Esse processo é conhecido por hemostasia primária e é a forma mais comumente encontrada na AI e IMSST. Simultaneamente à formação do trombo branco ou plaquetário, verifica-se ampla ativação da cascata de coagulação, cujo principal objetivo é permitir a formação de altas concentrações de trombina (Figura 3). A exposição do fator tecidual à circulação sanguínea inicia o processo de coagulação ao permitir sua combinação com o fator VII. Essa associação catalisa a conversão do fator X à sua forma ativada Xa. Os fatores Xa, Va e II (protrombina) se combinam para formar o complexo protrombinase, responsável pela formação catalítica de trombina. A trombina, por sua vez, é responsável pela síntese de uma rede de fibrina que confere estabilidade ao trombo. Esse processo, conhecido por hemostasia secundária, determina a captura de hemácias circulantes com formação de um trombo vermelho. Esse é o principal achado do IMST.

A interação entre as substâncias pró-trombóticas geradas durante o evento de instabilização da placa e as antitrombóticas, naturalmente presentes nos vasos sanguíneos, determina a intensidade de ativação do sistema de coagulação e progressão do trombo e, portanto, o grau de obstrução vascular e a forma clínica de apresentação da SCA. Nesse momento, a função do endotélio vascular assume extrema importância. Uma série de substâncias anticoagulantes, antiplaquetárias, fibrinolíticas e vasodilatadoras é produzida continuamente pelo endotélio com o intuito de interromper a progressão de trombos formados na luz vascular e, assim, permitir a manutenção do fluxo sanguíneo. Em condições de disfunção endotelial provocada pelos fatores de risco cardiovascular, como diabetes, dislipidemia, hipertensão ou tabagismo, o endotélio é incapaz de sintetizar quantidades adequadas de tais substâncias, predispondo ao aparecimento das formas mais graves de SCA. Por esse motivo, a abordagem da disfunção endotelial tornou-se um alvo terapêutico das SCA nos últimos anos. Os principais agentes anticoagulantes formados pelo endotélio são: a antitrombina III, que se liga irreversivelmente à trombina para inativá-la e facilitar sua depuração plasmática; a trombomodulina; as proteínas C e S, que atuam sinergicamente para acelerar a degradação dos fatores de coagulação Va e VIIIa; e o inibidor da via do fator tecidual, que se combina ao fator Xa para bloquear o complexo formado pelo fator tecidual e fator VII. O endotélio também é capaz de secretar o ativador do plasminogênio tecidual, gerando plasmina que promove clivagem das cadeias de fibrina formadoras do trombo. Por fim, prostaciclina (PGI_2) e, principalmente, óxido nítrico (NO) são potentes agentes vasodilatadores e antiplaquetários sintetizados pelo endotélio.

Figura 3. Ativação do sistema de coagulação na síndrome coronária aguda. A interação do fator tecidual da placa aterosclerótica com o fator VII circulante forma um complexo que ativa a via extrínseca da coagulação, culminando com a síntese de trombina. A trombina formada por esse mecanismo amplifica o processo da coagulação, ativando também a sua via intrínseca. As plaquetas são diretamente ativadas pela ação da trombina.

Trombose coronária e síndromes clínicas

Como descrito anteriormente, a forma clínica de SCA que irá se desenvolver a partir da trombose intracoronária depende do grau de obstrução vascular e do fluxo sanguíneo residual miocárdico (Figura 4). Quando a placa aterosclerótica sofre uma erosão superficial de pequena extensão, a trombose costuma ser discreta e autolimitada, sem produzir sintomas. Nesse caso, o coágulo sanguíneo pode ser dissolvido pelo sistema fibrinolítico endógeno ou ser incorporado pelo ateroma, contribuindo para a sua progressão. A forma subclínica da doença arterial coronária aguda provou-se relativamente frequente em diversos estudos anatomopatológicos. Em condições de trombose mais extensa, normalmente associadas à rotura da placa com exposição do núcleo lipídico ou erosões mais amplas do ateroma, a obstrução da luz vascular pode ser crítica ou até completa, precipitando o aparecimento de sintomas. Na oclusão subtotal, o fluxo coronário residual impede que as células miocárdicas sejam totalmente privadas de sangue. A manutenção de um suprimento mínimo de O_2 preserva a viabilidade do miócito isquêmico sem que haja necrose celular. Nesse caso, trata-se de um quadro de AI. Se, ao contrário, a oclusão coronária for completa, outras entidades clínico-patológicas podem emergir. A obstrução completa, porém temporária da luz vascular, promove necrose miocárdica restrita às áreas subendocárdicas do músculo cardíaco, particularmente suscetíveis à isquemia por estarem submetidas à sobrecarga hemodinâmica mais intensa gerada no interior da câmara cardíaca, durante a sístole. A pressão sobre a parede subendocárdica aumenta o seu consumo de O_2. Além disso, o subendocárdio é a última porção do miocárdio a receber suprimento sanguíneo pelas artérias perfurantes que atravessam a espessura do músculo cardíaco. Nos ca-

sos de obstrução completa temporária, desenvolve-se IM subendocárdico. Esse tipo de infarto não produz supradesnível do segmento ST na fase aguda, por isso é conhecido por IMSST. Também não costuma produzir cicatrizes persistentes no ECG (onda Q), por isso é também conhecido por IM não Q. AI e IM subendocárdico são entidades bastante próximas do ponto de vista fisiopatológico, por isso recebem tratamento clínico similar. Por outro lado, a manutenção da obstrução coronária total determina a propagação de onda isquêmica a partir do endocárdio. Nesse caso, a necrose atinge toda a espessura do miocárdio e surge um IM transmural associado a supradesnível do segmento ST. O infarto transmural normalmente impõe sequelas eletrocardiográficas e, por isso é chamado de IM Q. Na presença de oclusão coronária total com circulação colateral, tanto AI quanto IM subendocárdico podem se desenvolver, conforme a ocorrência de necrose celular.

Alterações celulares e histológicas do miocárdio isquêmico

Após a interrupção do fluxo sanguíneo para o miocárdio, os níveis intracelulares de O_2 caem rapidamente, uma vez que as células miocárdicas têm altíssimo metabolismo energético para a manutenção da contração cardíaca. A falta de O_2 interrompe o metabolismo aeróbico de ácidos graxos e glicose, dando lugar à glicólise anaeróbica. Com isso, grande volume de lactato passa a ser produzido no miocárdio e o pH tecidual se reduz drasticamente. A substituição das vias aeróbicas de produção energética pela glicólise anaeróbica é insuficiente para repor os estoques intracelulares de fosfatos de alta energia, como a adenosina trifosfato. Sem energia disponível para seu funcionamento, a bomba de Na^+-K^+ da membrana celular deixa de eliminar Na^+ ou captar K^+. A retenção intracelular de Na^+ promove edema da célula muscular cardíaca, enquanto o acúmulo extracelular de K^+ altera o potencial elétrico transmembrana, predispondo o coração aos eventos arritmogênicos observados na isquemia miocárdica aguda. A deficiência de reservas energéticas também afeta diretamente o metabolismo intracelular do Ca^{2+}. Liberado para promover a contração cardíaca, o Ca^{2+} citosólico deixa de ser ativamente recaptado pelo retículo sarcoplasmático. O seu acúmulo no citoplasma do cardiomiócito ativa lipases e proteases endógenas que promovem destruição celular. A liberação dessas enzimas no espaço intersticial determina a propagação do dano para o tecido adjacente. Assim, enzimas exclusivas do compartimento intracelular atingem a circulação e podem ser detectadas no sangue periférico, servindo para o diagnóstico de morte celular e IM. O tempo aproximado desde a instalação da isquemia micárdica até a lesão celular irreversível é de 20 a 30 minutos.

À medida que a permeabilidade vascular no tecido miocárdico lesado aumenta, o líquido plasmático começa a extravasar dos capilares para o compartimento intersticial, atraído pela elevada pressão oncótica tecidual produzida pela liberação de proteínas intracelulares. Assim, importante edema miocárdico é visível em 4 a 12 horas de isquemia sustentada. Ao edema, segue-se uma resposta inflamatória aguda com infiltração de neutrófilos e liberação de mais enzimas proteolíticas, que acabam por amplificar a lesão tecidual, produzindo um aspecto histológico típico conhecido por necrose de coagulação (Figura 5A). Progressivamente, as células miocárdicas necróticas são substituídas por fibrose (Figura 5B). O passo inicial para essa alteração na estrutura do tecido cardíaco ocorre com a infiltração das áreas de miocárdio inflamado por macrófagos que removem o tecido necrótico. A reabsorção do tecido necrótico com redução da espessura miocárdica e a sobrecarga hemodinâmica imposta pela câmara cardíaca à parede do coração tornam a região infartada frágil e suscetível à rotura. A fibrose que se segue à reabsorção tecidual confere resistência à parede do ventrículo, porém esse processo é lento e só se completa em aproximadamente 7 semanas. A interação entre o ventrículo esquerdo em cicatrização e a sobrecarga hemodinâmica em sua parede determina um conjunto de alterações geométricas da câmara cardíaca. Elas envolvem a expansão da área infartada e a dilatação das áreas não diretamente acometidas pelo infarto. Esse processo, que se inicia no pós-infarto imediato e persiste por meses, é conhecido por remodelamento ventricular.

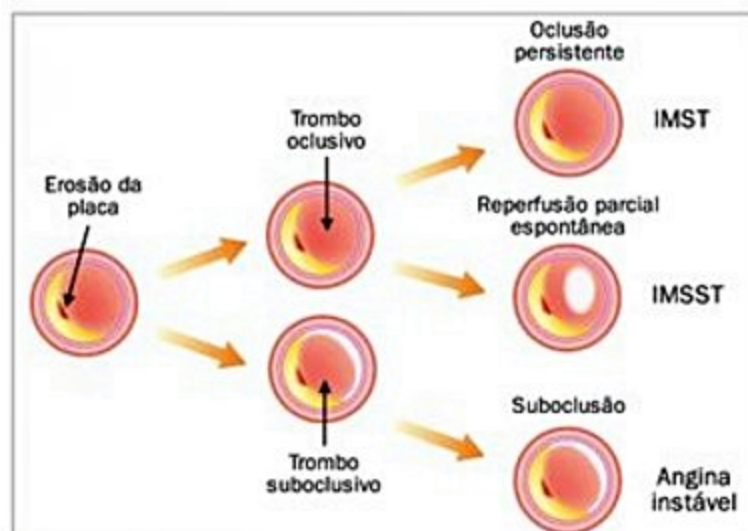



Figura 4. Fisiopatologia das síndromes coronárias agudas. As síndromes coronárias agudas resultam da instabilização do ateroma com formação de um trombo intravascular. Os trombos oclusivos normalmente levam ao infarto do miocárdio (IM). Um coágulo que promove oclusão persistente da luz vascular costuma produzir IM com supradesnível do segmento ST (IMST). Em condições de lise do trombo oclusivo pelo sistema fibrinolítico endógeno mantendo um fluxo miocárdico residual, produz-se um IM sem supradesnível de ST (IMSST). A angina instável aparece quando a luz coronária está parcialmente obstruída.

Quadro clínico

As manifestações clínicas associadas à coronariopatia aguda são produzidas pela isquemia do miocárdio e hiperatividade adrenérgica secundária ao intenso desconforto torácico. Por isso, as SCA tendem a compartilhar os mesmos tipos de sintomas. A gravidade do quadro clíni-

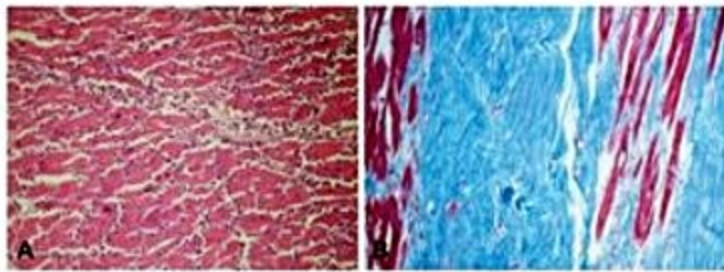



Figura 5. Aspecto histológico de área de infato do miocárdio em evolução. Em (A), área miocárdica infartada com infiltração de neutrófilos, em aspecto conhecido como necrose de coagulação. Em (B), aspecto microscópico de cicatrização da área de infarto, com densa fibrose (azul) entremeada por fibras miocárdicas remanescentes. Imagens cedidas pela Dra. Maria de Lourdes Higuchi, InCor-HCFMUSP.

co, no entanto, costuma progredir ao longo do espectro das SCA à medida que a isquemia é mais intensa e prolongada. Assim, o quadro clínico na AI tende a ser mais frustro, enquanto o IMST normalmente apresenta manifestações mais exuberantes.

A dor clássica da isquemia miocárdica é de caráter opressivo ou em peso localizada no centro do tórax e de limites imprecisos. A dor irradia-se mais comumente para o ombro e braço esquerdo (face ulnar) ou para a mandíbula e o pescoço. Sua instalação é normalmente insidiosa, atingindo um pico de intensidade depois de alguns minutos de seu início. Dores fugazes ou duradouras por alguns dias raramente estão associadas à isquemia miocárdica. A piora ao esforço físico com alívio ao repouso é típica da angina de peito, o que determina um perfil de inatividade nos portadores de SCA. Ao contrário, a sua intensidade não costuma se alterar com a mudança de posição ou inspiração. Os sintomas anginosos são normalmente acompanhados de diaforese, náuseas e vômitos, mais comuns no IMST. Apesar da sintomatologia clássica descrita, boa parte dos portadores de SCA podem ter manifestações atípicas (equivalentes isquêmicos) que dificultam seu diagnóstico ou podem mesmo não apresentar quaisquer sintomas durante o evento agudo. O estudo de Framingham revelou que quase 30% dos infartos são oligossintomáticos ou assintomáticos, sendo o diagnóstico feito *a posteriori*. Sintomas inespecíficos de cansaço ou fraqueza, quadros supostamente epigástricos, dor em dermátomos de irradiação sem sintomas torácicos ou mesmo manifestações adrenérgicas isoladas devem alertar o médico sobre a possibilidade de um evento coronário, principalmente em pacientes com história prévia de coronariopatia ou fatores de risco para doença arterial coronária. Esses quadros são mais comuns em duas populações em franca expansão atualmente: idosos e diabéticos com neuropatia. Nos idosos, a dispneia é o sintoma mais frequente de isquemia miocárdica.

O diagnóstico diferencial de angina de peito é parte essencial da abordagem do doente com dor torácica. O sintoma de dor torácica é bastante frequente, correspondendo à segunda principal causa de consulta aos serviços de emergência e pode resultar de patologias benignas ou de alto risco. É importante atenção ao diagnóstico diferencial da dor torácica para que sejam admitidos os doentes sob risco, evitando-se internações desnecessárias. O Quadro 2 inclui os principais diagnósticos relacionados à dor torácica.

Angina instável

O diagnóstico de AI é especialmente importante no contexto da doença arterial coronária. Apesar de ser a forma mais benigna dentre as SCA, a AI é potencialmente grave, podendo progredir para IM e morte. Seu diagnóstico e tratamento precoce ajudam a prevenir síndromes clínicas de pior prognóstico. Além de sua importância clínica, a AI também se destaca do ponto de vista epidemiológico. O aperfeiçoamento da prevenção e terapêutica da doença arterial coronária promoveu rápido crescimento na incidência das formas mais benignas de SCA, como a AI e o IMSST.

Avaliação dos sintomas é fundamental para o diagnóstico de AI. Frequentemente, os exames subsidiários encontram-se inalterados nessa condição, e o único instrumento diagnóstico disponível é a queixa dos pacientes. Seu reconhecimento, no entanto, pode não ser simples. Como o grau de isquemia miocárdica na AI tende a ser mais leve, os sintomas são, muitas vezes, atípicos e fugazes. As manifestações clínicas dessa condição intermediária entre a forma estável da doença coronária e o IM traduzem um fenômeno de instabilização incipiente da placa aterosclerótica com trombose limitada e oclusão vascular incompleta. A instabilização aguda da placa na AI pode se manifestar de três formas principais:

Quadro 2. Diagnósticos diferenciais da dor torácica

Cardiovasculares	**Musculoesquelética e neurológica**
Insuficiência coronária (crônica e aguda)	Síndrome do desfiladeiro torácico
Pericardite	Costocondrite aguda
Miocardite	Doenças da coluna cervical/dorsal
Valvopatia aórtica (estenose e insuficiência)	Trauma
Dissecção aguda de aorta	Herpes zoster
Pulmonar	Ansiedade
Tromboembolismo pulmonar	**Trato gastrintestinal**
Pneumonia	Espasmo esofagiano
Pleurite	Doença do refluxo gastroesofágico
Pneumotórax	Gastrite
Mediastinal	Doença ulcerosa
Mediastinite	Distensão hepática
Timite	Pancreatite
	Cólica biliar
	Infarto esplênico

- Angina de início recente, caracterizada pelo aparecimento de sintomas anginosos em pacientes previamente assintomáticos. Normalmente, a angina é considerada instável dentro do 1º mês de aparecimento até que a placa volte a se estabilizar.
- Angina progressiva ou em crescendo, que se manifesta pela exacerbação de sintomas anginosos prévios, como aumento da intensidade e duração da dor ou surgimento a esforços menores.
- Angina em repouso ou a mínimos esforços, forma mais grave da doença. Nesse caso, a dor intensa é entremeada por períodos assintomáticos.

Na AI, diferentemente da coronariopatia crônica, a dor torácica não tem evento desencadeante evidente como esforço físico ou estresse emocional e pode surgir ao repouso. Em relação ao IM, a AI costuma provocar dor menos intensa, com duração de até 20 minutos e sem manifestações simpáticas exuberantes, como palidez, sudorese ou náuseas.

Angina de Prinzmetal

A angina variante ou de Prinzmetal caracteriza-se por dor precordial isquêmica desencadeada por espasmo coronário associada a supradesnível temporário do segmento ST. Na angina variante não há um fator precipitante evidente que leve a um aumento do consumo de O_2 como na angina estável. Ao revés, os episódios ocorrem normalmente ao repouso durante o período noturno ou manhã. Portadores dessa condição mantêm-se assintomáticos no restante do dia, mesmo a grandes esforços, a não ser que haja coronariopatia obstrutiva associada. Vasoespasmo coronário aparece nas áreas adjacentes a placas ateroscleróticas, embora também possa ocorrer em trechos normais das artérias coronárias. Habitualmente, os portadores de angina vasoespástica são mais jovens, principalmente mulheres orientais, e sem fatores de risco para coronariopatia, a não ser o tabagismo, que pode precipitar as crises. Apesar de esses doentes poderem cursar com arritmias malignas e IM, levando à morte súbita, o prognóstico costuma ser bastante favorável, com índices de sobrevida bastante elevados. O tratamento baseia-se na utilização de nitratos e bloqueadores de canal de cálcio tanto na fase aguda quanto crônica.

Infarto do miocárdio

O IM corresponde à forma mais grave de SCA. Nessa condição, a oclusão coronária é completa, ainda que de forma temporária no IMSST. O acúmulo de vultosas quantidades de produtos de decomposição do metabolismo energético, como a adenosina e o lactato, se traduz por profundo desconforto torácico com ampla irradiação e resposta simpática exacerbada. Assim, além da forte dor que tende a se estender por mais de 30 minutos, costumam aparecer sudorese, náuseas e extremidades frias e úmidas. A manifestação é máxima no IMST e classicamente acompanhada por uma sensação de morte iminente. Repouso e uso de nitrato costumam aliviar o quadro clínico no IMSST, mas pouco afetam os sintomas no IMST.

Exame físico

O exame físico em portadores de SCA costuma ser de auxílio bastante limitado para o diagnóstico, principalmente na AI. Os sinais observados são inespecíficos e podem variar bastante, a depender da parede ventricular acometida e da extensão da isquemia. Portadores de IM podem apresentar sinais característicos da descarga adrenérgica, como diaforese, palidez cutânea e taquicardia. Se o IM envolver a parede inferior, significativa bradicardia com sinais de baixo débito cardíaco pode aparecer. A pressão arterial também pode variar amplamente, tendendo à elevação no IM anterior não complicado e hipotensão no IM inferior. A temperatura corpórea se eleva sutilmente nos portadores de IM em resposta à necrose miocárdica entre o 1º e o 4º dias.

Similarmente, a ausculta cardíaca em portadores de IM costuma estar inalterada. A presença de quarta bulha (B4), indicando contração atrial na presença de redução da complacência ventricular, pode ser observada em alguns casos. A terceira bulha (B3) pode aparecer em casos de falência ventricular. Em circunstâncias em que o IM se acompanha de complicações mecânicas, o exame cardiológico pode ser extremamente útil. A presença de sopro sistólico apical suave pode representar um acometimento isquêmico do músculo papilar da válvula mitral, enquanto sopro paraesternal rude pode sugerir rotura do septo interventricular. A detecção de sopros na fase aguda do IM indica grave condição subjacente que exige cuidados imediatos. A presença de atrito pericárdico também pode indicar IM com acometimento de toda a espessura da parede do coração. Assim, apesar de muitas vezes estar normal, o exame físico é prática indispensável para detectar condições mais raras, porém potencialmente graves.

Exames diagnósticos

O reconhecimento da insuficiência coronária aguda e o diagnóstico diferencial entre as suas formas clínicas de apresentação é feito pela avaliação dos sintomas à admissão hospitalar, alterações no ECG e detecção de marcadores de necrose miocárdica. Na AI, como descrito, a inspeção minuciosa das queixas do paciente é essencial para o diagnóstico, uma vez que o ECG encontra-se normalmente inalterado à admissão e os marcadores de necrose não sofrem elevação. No IMSST, as alterações no ECG costumam ser mais pronunciadas e a necrose miocárdica é obrigatória. O IMST cursa com elevação do segmento ST e lesão do tecido cardíaco.

Eletrocardiograma

O ECG de 12 derivações é muito importante em pacientes com suspeita de SCA. Ele fornece informações

diagnósticas e prognósticas essenciais, recomendando-se realização em até 10 minutos após a admissão hospitalar.

A detecção de supradesnível persistente do segmento ST indica a presença de IMST (Figura 6A). O supradesnível é a expressão de sofrimento muscular transmural, portanto indica oclusão coronária completa ou subtotal. Derivações ECG com elevação do segmento ST apontam para a parede em sofrimento, permitindo o reconhecimento da artéria envolvida no evento. Na presença de supradesnível de ST irreversível com uso de nitratos, a indicação terapêutica é reperfusão miocárdica imediata.

Na ausência de elevação do segmento ST, o diagnóstico inicial é de SCASST, isto é, AI ou IMSST, se o quadro clínico for suspeito de insuficiência coronária aguda. As alterações ECG mais frequentes nas SCASST são a inversão da onda T e o infradesnível de ST (Figura 6B), que caracterizam isquemia subendocárdica. Apesar de a distinção entre AI e IMSST ser definida pela alteração dos marcadores de necrose miocárdica, algumas diferenças no ECG podem ajudar a identificá-las. No IMSST, o infradesnível costuma ser mais pronunciado (0,1 mV) e duradouro. Na AI, seu aparecimento é fugaz e menos intenso. As inversões da onda T são menos específicas para o diagnóstico de isquemia miocárdica aguda em comparação às alterações do segmento ST. Na presença de suspeita diagnóstica, no entanto, a presença de ondas T profundas (2 mm) e simétricas é bastante sugestiva de isquemia miocárdica.

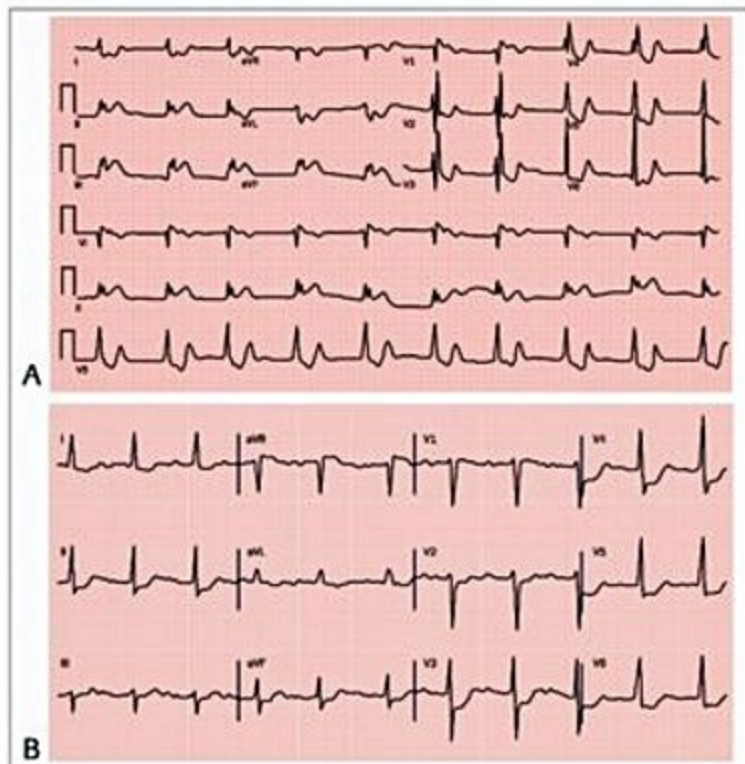



Figura 6. Traçados eletrocardiográficos no infarto com supradesnível do segmento ST (A) e na síndrome coronária aguda sem supradesnível ST (B). Em A, verifica-se um supradesnível ST concordante em parede inferior de VE (DII, DIII e aVF) com imagem especular em DI e aVL. O supradesnível em V1 sugere acometimento de ventrículo direito. Em B, o infradesnível se estende por toda a parede anterior (V2 a V6, DI e aVL), sugerindo a presença de uma obstrução crítica proximal em artéria descendente anterior.

Algumas vezes, o ECG pode mostrar alterações mistas com presença de supra e infradesnível de ST simultaneamente. Nesse caso, o supradesnível é mais importante e deve definir a conduta. A presença de infradesnível em pacientes com IMST pode resultar de verdadeira isquemia a distância ou ser a imagem especular de IMST na parede contralateral. Esse fenômeno aparece classicamente em portadores de IM dorsal com infradesnível da parede anterior. Frequentemente, o ECG de admissão aparece normal. A falta de alterações isquêmicas, no entanto, não descarta o diagnóstico de SCA se os sintomas forem sugestivos. Os pacientes devem permanecer em observação e ter o ECG repetido seriadamente. É extremamente útil a comparação do traçado eletrocardiográfico realizado na vigência de sintomas com outros antigos ou feitos em períodos assintomáticos, principalmente quando há alterações de base resultantes de hipertrofia miocárdica ou infartos prévios.

Em pacientes com suspeita de SCA, porém com ECG persistentemente inalterado, a monitoração contínua pode auxiliar o diagnóstico. Os testes provocadores de isquemia antes da alta hospitalar podem ser especialmente úteis quando há dúvida diagnóstica, mas devem ser evitados na presença de sintomas.

Marcadores de necrose cardíaca

A morte dos cardiomiócitos com perda da integridade do plasmalema permite que macromoléculas contidas no espaço intracelular sejam liberadas para o tecido intersticial e atinjam os vasos linfáticos, espalhando-se pela circulação. A detecção dessas moléculas no sangue periférico caracteriza a necrose miocárdica e, portanto, o IM. A necrose miocárdica resulta, na maioria das vezes, de agressão isquêmica por obstrução das artérias coronárias epicárdicas ou da microcirculação. Algumas vezes, no entanto, o miocárdio pode estar submetido a condições de sobrecarga que induzem a elevação desses biomarcadores na ausência de necrose miocárdica isquêmica. Nesse caso, a lesão miocárdica aparece como epifenômeno secundário a outras patologias, como embolia pulmonar ou insuficiência cardíaca aguda. Assim, é fundamental que a elevação dos marcadores cardíacos seja interpretada à luz do quadro clínico. Além de seu papel diagnóstico no IM, os marcadores de necrose miocárdica são importantes na estratificação de risco de portadores de SCA, orientando a terapêutica. Na prática clínica, destacam-se dois marcadores biológicos de necrose do miocárdio: isoenzima MB da creatinoquinase (CKMB) e troponinas (Tn).

CKMB

Creatinoquinase (CK ou CPK) é uma enzima envolvida com o metabolismo energético celular. É responsável pela transferência de fosfatos de alta energia das moléculas de fosfocreatina para o ADP, gerando ATP. Há três formas principais de isoenzimas da CK que receberam suas designações a partir do tecido em que foram caracterizadas. A forma CKMM (*muscle*) concentra-se na muscula-

tura estriada. A isoforma BB (*brain*) é mais frequente nos neurônios cerebrais, e a MB é tipicamente encontrada no músculo cardíaco. Apesar de estar presente em concentração maior nos cardiomiócitos, a CKMB também aparece em outros tecidos, como músculo esquelético, intestino ou próstata. Assim, embora tenha sido utilizada como padrão de referência para o diagnóstico de IM por muitos anos, a CKMB é apenas parcialmente específica para o músculo cardíaco. Apesar dos sensíveis avanços devidos à utilização dos novos ensaios imunológicos para a sua detecção (CKMB massa), elevações da CKMB podem resultar de lesões teciduais a distância. Nesse caso, a utilização da relação entre a fração CKMB (massa) e a CK total pode auxiliar o diagnóstico. A relação acima de 3% é um forte indício de que a necrose envolva o tecido miocárdico. Além da relativa especificidade para o diagnóstico de IM, outras limitações clínicas da CKMB envolvem sua baixa sensibilidade para a detecção de lesões miocárdicas mínimas e sua elevação tardia após o início dos sintomas (Figura 7). A concentração sérica de CKMB começa a se elevar entre 3 e 4 horas depois do aparecimento dos sintomas isquêmicos, atinge um pico entre 24 e 48 horas a depender da reperfusão miocárdica e retorna ao normal em 72 horas. O diagnóstico ainda na primeira hora seria interessante para a instalação da terapêutica precoce apropriada.

Troponinas

Tn são proteínas estruturais da fibra muscular que modulam a interação entre a actina e a miosina no músculo esquelético e cardíaco. Há três subunidades: TnC, TnT e TnI. Apesar de serem expressas no músculo esquelético, algumas isoformas da TnT e TnI são específicas do músculo estriado cardíaco, por isso chamam-se cTnT e cTnI. Assim, elevações das cTnT ou cTnI não devem ser interpretadas como falso-positivo, mas sempre como lesão miocárdica irreversível, mesmo na ausência de isquemia detectável. Além de altamente específicas, as Tn são mais sensíveis para detecção de micronecroses cardíacas. Níveis insignificantes de Tn no sangue periférico de pessoas saudáveis permitem detectar elevações mínimas de concentração sérica. Assim, a Tn também demonstra perfil de alta sensibilidade, superior à CKMB, aperfeiçoando o diagnóstico e a estratificação do risco em portadores de SCASST.

As Tn começam a se elevar entre 3 e 4 horas após a instalação do IM, atingem o pico entre 18 e 36 horas e depois declinam lentamente, até desaparecerem do plasma em 10 a 14 dias (Figura 7). Ao contrário, insultos isquêmicos leves que provocam lesões miocárdicas limitadas, como no IMSST, produzem discretas elevações de Tn que são detectáveis por apenas algumas horas. Apesar de sua elevação tardia, as Tn são os melhores marcadores cardíacos disponíveis.

Tratamento

Um dos conceitos fundamentais na abordagem dos portadores de SCA é a agilidade terapêutica. A rápida instituição do tratamento reduz a extensão do dano miocárdico imposto pela isquemia e suas complicações. O tratamento das SCA visa o controle da trombose intravascular desencadeada pela instabilização do ateroma e a redução da isquemia miocárdica produzida pela oclusão coronária. Enquanto a terapêutica anti-isquêmica é similar no IMST e nas SCASST, o controle da aterotrombose tem características bastante distintas. Apesar de as duas síndromes compartilharem a mesma fisiopatologia, o IMST cursa com oclusão coronária completa que requer recanalização imediata (mecânica ou farmacológica). Na SCASST, há fluxo miocárdico residual e as principais medidas visam a prevenção da disseminação do evento trombótico agudo.

As medidas gerais de suporte são comuns à terapêutica das SCA com e sem supradesnível de ST. Elas incluem o repouso no leito, a oferta de oxigênio por via inalatória se houver hipoxemia (saturação arterial de $O_2 < 90\%$) e monitoração contínua. Analgesia também faz parte do tratamento inicial, principalmente no IMST, e a recomendação é utilizar a morfina para alívio da dor e controle da ansiedade, reduzindo o consumo miocárdico de oxigênio. Seu uso deve ser cauteloso nas SCASST, pois há indícios de que a morfina possa piorar o prognóstico desses pacientes. Aumento da atividade plaquetária foi observada em pacientes que receberam morfina na fase aguda.

Infarto do miocárdio com supradesnível de ST

O ponto-chave no tratamento do IMST é a reperfusão coronária precoce por meio de tratamento fibrinolítico ou intervenção coronária percutânea (ICP). A oclusão completa da artéria coronária normalmente coloca sob risco uma extensão apreciável do miocárdio. A perda definitiva do músculo cardíaco pode promover falên-

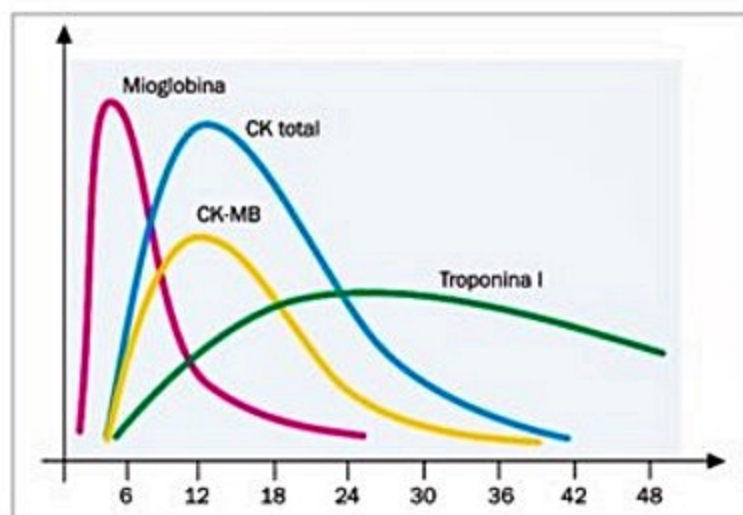



Figura 7. Cinética dos marcadores de lesão miocárdica no sangue periférico. Após um infarto agudo do miocárdio, a detecção periférica da CKMB e troponina é quase simultânea. O decaimento da CKMB, no entanto, é bem mais rápido, principalmente quando há reperfusão do miocárdio. A troponina tende a manter-se elevada por até 10 dias nas lesões mais extensas do músculo cardíaco. A mioglobina é o mais precoce dos marcadores cardíacos, porém, sua baixa especificidade limita sua utilização na prática clínica.

cia mecânica do coração a curto ou longo prazo. A recanalização coronária é capaz de interromper a necrose do tecido cardíaco e melhorar, significativamente, a sobrevida dos portadores de IMST. Os critérios diagnósticos utilizados para a indicação da terapia de reperfusão estão bem caracterizados:

- Clínicos: dor ou manifestações clínicas sugestivas de isquemia miocárdica aguda com até 12 horas de evolução, não responsiva ao uso de nitrato. Não é obrigatória a presença da dor no momento da avaliação.
- Eletrocardiográficos: supradesnível do segmento ST em pelo menos duas derivações de mesma parede (supra de ST > 2 mm de V1 a V6 e > 1 mm nas derivações frontais) ou BRE presumivelmente novo.

Além da recanalização coronária, a abordagem terapêutica nos portadores de IMST inclui administração precoce de agentes antitrombóticos e anti-isquêmicos. O ácido acetilsalicílico (AAS) é um antiplaquetário essencial ao tratamento do IMST por reduzir as taxas de reinfarto e a mortalidade. Deve ser administrado imediatamente após a admissão hospitalar na dose de 200 a 300 mg (macerado) e mantido indefinidamente em baixas doses de 75 a 160 mg. A terapêutica antiplaquetária dupla com AAS e clopidogrel ou um dos novos agentes inibidores do receptor de ADP das plaquetas, prasugrel ou ticagrelor, é obrigatória em todas as formas de apresentação das SCA. A recomendação para o uso dos antiplaquetários aparece a seguir. Anticoagulantes também são empregados no IMST em combinação com agentes antiplaquetários, para manter a patência coronária depois de sua recanalização. Eles serão descritos a seguir, já que sua administração pode variar dependendo do método de reperfusão. Betabloqueadores são medicamentos anti-isquêmicos com ação cronotrópica e inotrópica negativas. Por isso, reduzem o metabolismo miocárdico, ajudando a compensar o desequilíbrio entre a oferta de oxigênio ao miocárdio e seu consumo observado no IMST. Classicamente, na ausência de contraindicações, recomenda-se o uso intravenoso inicial de betabloqueadores seguido de administração das formulações orais, sobretudo em pacientes não submetidos a recanalização ou nos recanalizados que cursam com taquicardia, hipertensão arterial ou isquemia persistente. A administração dos betabloqueadores deve ser cautelosa em portadores de infartos extensos ou com disfunção ventricular. Esses agentes foram relacionados ao desenvolvimento de choque cardiogênico nesses pacientes, devendo-se evitar sua infusão venosa. Finalmente, nitratos servem a dois propósitos no IMST. O primeiro deles é diagnóstico, servindo para excluir a hipótese de espasmo coronário à admissão hospitalar. A manutenção do supradesnível de ST após sua administração sublingual exclui a possibilidade de espasmo coronário isolado ou angina variante (angina de Prinzmetal). O segundo uso do nitrato no IMST é terapêutico. Nitrato IV é indicado no caso de isquemia persistente ou para controle de congestão pulmonar ou hipertensão arterial, podendo ser utilizado de forma rotineira nas primeiras 24 a 48 horas de evolução, desde que não haja contraindicação[6,7].

Intervenção coronária percutânea

O cateterismo cardíaco seguido de ICP da artéria coronária relacionada ao IMST é o método de escolha para a reperfusão miocárdica. O método, conhecido por angioplastia primária, é muito eficiente, restabelecendo o fluxo arterial epicárdico em mais de 95% dos casos quando realizado em centros especializados. Em comparação à reperfusão farmacológica com agentes fibrinolíticos, a ICP reduz as taxas de reinfarto e sangramento, ampliando a sobrevida a curto e longo prazo. Recomenda-se que a angioplastia primária seja realizada por hemodinamicista experiente em até 60 minutos após a apresentação do paciente ao hospital. Em centros que não dispõem de serviço de hemodinâmica, a transferência para angioplastia primária é recomendada se houver contraindicações à fibrinólise (30% dos pacientes) (Quadros 3 e 4) ou choque cardiogênico. Portadores de IMST admitidos tardiamente (> 3 horas) também se beneficiam da realização de ICP.

Além do AAS, a administração de um segundo agente antiplaquetário é recomendada nos pacientes abordados por angioplastia primária. A dose de ataque de 300 a 600 mg de clopidogrel deve ser administrada precocemente e mantida entre 75 e 150 mg ao dia por 1 semana. Os novos agentes prasugrel e ticagrelor mostraram vantagens em relação ao clopidogrel em portadores de IMST ao reduzirem as taxas de reinfarto e trombose de *stent*,

Quadro 3. Contraindicações absolutas à terapia fibrinolítica
Qualquer hemorragia cerebral prévia
Lesão vascular cerebral conhecida
Neoplasia intracraniana (primária ou metastática)
AVC isquêmico < 3 meses (exceto < 3 horas)
Traumatismo craniano ou facial significativo < 3 meses
Sangramento interno ativo (exceto menstruação)
Suspeita de dissecção de aorta
Doenças da coagulação
Redução da expectativa de vida (coma, sepse, neoplasia)

Quadro 4. Contraindicações relativas à terapia fibrinolítica
História de HAS crônica grave não controlada
PAS > 180/PAD > 110 mmHg apesar do alívio da dor
AVC isquêmico > 3 meses e outras doenças cerebrais sem contraindicação absoluta
Uso de anticoagulantes dicumarínicos
Trauma recente ou cirurgia de grande porte nas últimas 3 semanas
Reanimação cardiopulmonar traumática ou prolongada (> 10 minutos)
Punção vascular não compressível
Sangramento interno recente (2 a 4 semanas)
Úlcera péptica ativa
Para EQ: uso prévio de EQ (> 5 dias) ou reação alérgica prévia
Gravidez

além da mortalidade. O prasugrel, no entanto, não deve ser administrado em pacientes acima de 75 anos. O tempo de tratamento total com os inibidores de ADP é de 12 meses, independentemente do tipo de *stent* empregado. A infusão dos inibidores da glicoproteína IIb/IIIa durante a ICP mostrou-se benéfica ao reduzir a ocorrência de morte, reinfarto e revascularização de urgência aos 30 dias e 6 meses pós-infarto. Atualmente, a sua indicação é restrita aos pacientes com alta carga trombótica no cateterismo ou que apresentam complicações do procedimento. A heparina não fracionada (HNF) é também recomendada em portadores de IMST submetidos a angioplastia primária, pois ajuda a prevenir as complicações trombóticas associadas ao procedimento. A enoxaparina não mostrou vantagens em relação à HNF e o fondaparinux é contraindicado em portadores de IMST.

Terapia fibrinolítica

Os agentes fibrinolíticos atuam pela estimulação do sistema de fibrinólise endógeno, ou seja, catalisam a conversão do substrato inativo plasminogênio em plasmina. A plasmina, por sua vez, é responsável pela rotura das pontes entre as moléculas de fibrina que dão estrutura ao trombo, dissolvendo-o.

Há 3 agentes fibrinolíticos disponíveis em nosso meio: t-PA (alteplase), TNK-t-PA (tenecteplase) e estreptoquinase (Tabela 1). O t-PA e TNK-t-PA são medicamentos fibrino-específicos, ou seja, atuam preferencialmente sobre a fibrina do trombo, reduzindo o risco de sangramento. A estreptoquinase promove uma ativação sistêmica da plasmina e, por isso, sua administração costuma cursar com mais complicações hemorrágicas. Assim, os agentes fibrino-específicos são considerados superiores à estreptoquinase, embora o benefício sobre a mortalidade tenha sido demonstrado para todos os agentes. A principal vantagem do TNK-t-PA em relação ao seu precursor t-PA é sua infusão em *bolus* único, além de reduzir as taxas de sangramento e necessidade de transfusão.

A reperfusão farmacológica por agentes fibrinolíticos deve ser implementada nos centros que não dispõem de hemodinâmica, principalmente nos infartos com até 3 horas de evolução, ou se houver expectativa de demora superior a 60 minutos para início da ICP primária. Apesar de suas desvantagens em relação à ICP, os fibrinolíticos restabelecem o fluxo coronário em 70 a 80% dos casos quando administrados precocemente. Assim, a infusão dentro das primeiras horas de sintomas é essencial para o sucesso terapêutico. A recanalização coronária pós-fibrinólise se caracteriza pelo alívio da dor torácica, queda do supradesnível de ST (> 50%) e pico precoce (< 18 horas) dos marcadores cardíacos (CKMB).

O AAS é uma das principais medicações adjuvantes à fibrinólise. A sua combinação com agentes fibrinolíticos reduz a mortalidade do IMST quase à metade em relação à fibrinólise isolada. O clopidogrel em associação com o AAS mostrou-se capaz de reduzir a mortalidade e outros eventos cardiovasculares, devendo fazer parte do arsenal terapêutico nessa condição. A dose de ataque de 300 mg é recomendada em pacientes com menos de 75 anos, seguida de 75 mg por 30 dias. O prasugrel e o ticagrelor não foram estudados em associação com fibrinolíticos. Os antagonistas da GPIIb/IIIa são contraindicados no IMST tratado com agentes fibrinolíticos por aumentarem as taxas de sangramento.

As heparinas também fazem parte do tratamento fibrinolítico no IMST. Elas participam do processo de recanalização ao contribuir para a lise do trombo e ajudam a prevenir a reoclusão coronária. O uso da HNF é obrigatório com agentes fibrino-específicos por 48 horas, porém, a sua associação com a estreptoquinase é questionável. Dados mais recentes mostram vantagem no uso da enoxaparina em relação à HNF na prevenção de reinfarto e necessidade de reintervenção. O fondaparinux também pode ser empregado em associação aos agentes fibrinolíticos, demonstrando reduzir a mortalidade em portadores de IMST submetidos à fibrinólise.

Tabela 1. Doses dos agentes fibrinolíticos

EQ: 1.500.000 unidades em SF 0,9% 100 mL IV em 30 a 60 minutos
t-PA: 15 mg em *bolus* IV, seguido de 0,75 mg/kg (máximo de 50 mg) em 30 minutos e 0,50 mg/kg (máximo de 35 mg) em 60 minutos (não exceder 100 mg)
TNK-t-PA: dose em *bolus* único IV: 30 mg se < 60 kg; 35 mg se entre 60 e < 70 kg; 40 mg se entre 70 e < 80 kg; 45 mg se entre 80 mg e < 90 kg; 50 mg se > 90 kg

Síndromes coronárias agudas sem supradesnível de ST

As SCASST incluem a AI e o IMSST, como já descrito. Apesar de compartilharem a mesma fisiopatologia, o risco intra-hospitalar e as complicações após a alta divergem nessas duas entidades clínicas. A AI costuma ser mais benigna em suas formas leves, enquanto o prognóstico dos portadores de IMSST ou AI de alto risco é mais grave. Assim, a estratégia terapêutica nas SCASST é mais complexa e depende da estratificação do risco dos seus portadores. Os pacientes de risco cardiovascular mais elevado se beneficiam de uma terapêutica antitrombótica mais agressiva, enquanto nos doentes de baixo risco recomenda-se um tratamento leve.

Ao longo dos últimos anos, foram desenvolvidos alguns critérios para se estratificar o risco de óbito, reinfarto ou reintervenção coronária nos portadores de SCASST. Os critérios da Sociedade Brasileira de Cardiologia são os mais utilizados em nosso meio (Quadro 5), embora as escalas TIMI e GRACE também sejam frequentemente empregadas. A estratificação de risco deve ser realizada assim que os dados clínicos, eletrocardiográficos e laboratoriais estiverem disponíveis após a admissão hospitalar. Por esse motivo, esses dados devem ser coletados rapidamente. Apesar da estratificação inicial, a avaliação do risco cardíaco deve ser dinâmica, ou seja, portadores de SCASST de risco intermediário à admissão hospitalar po-

dem ser reclassificados ao longo de sua internação se as condições clínicas sofrerem mudanças.

Algumas medidas terapêuticas são comuns às diversas formas de SCASST, independentemente de sua apresentação clínica. Elas incluem a administração de betabloqueadores, nitratos e AAS. A recomendação para o uso de betabloqueadores nas SCASST é baseada em alguns estudos randomizados e considerações fisiopatológicas. Esses estudos demonstraram redução das taxas de reinfarto em portadores de AI. Em pacientes com infarto do miocárdio, estudos de grande porte mostraram redução da mortalidade associada ao uso dos betabloqueadores. Os nitratos, por sua vez, são empregados nas SCASST, principalmente por dados da experiência clínica. Não há evidências de redução de eventos adversos cardiovasculares ou mesmo controle anginoso com o uso desses agentes. A dose e a forma de administração dos betabloqueadores e nitratos variam a depender da intensidade dos sintomas isquêmicos. Em pacientes oligossintomáticos, o uso de nitratos não é obrigatório e os betabloqueadores podem ser administrados por via oral em baixas doses. Por fim, estudos prospectivos e randomizados em portadores de AI e IMSST demonstraram redução do risco relativo de morte ou reinfarto de aproximadamente 50% associada ao uso do AAS. A administração de AAS segue as mesmas recomendações do IMST.

A partir da estratificação do risco cardiovascular dos portadores de SCASST, a estratégia terapêutica em relação ao uso de agentes anticoagulantes e antiplaquetários é bastante distinta[8,9].

Risco cardiovascular baixo

Os pacientes de baixo risco normalmente não merecem internação hospitalar. Após um período de observação no serviço de emergência, esses pacientes podem se submeter a um teste não invasivo para detecção de isquemia miocárdica, como a cintilografia de perfusão cardíaca ou o ecocardiograma de estresse. Não se recomenda a realização do teste ergométrico no portadores de SCA por poderem induzir instabilização do quadro. Na ausência de isquemia, o paciente pode receber alta hospitalar, mantendo acompanhamento ambulatorial. Caso contrário, se o exame vier alterado, deve-se seguir as recomendações para pacientes de risco intermediário/alto.

Risco cardiovascular intermediário ou alto

Os pacientes com angina instável de risco intermediário e alto, bem como os portadores de IMSST, devem ser admitidos em Unidade Coronária. As condutas descritas a seguir devem ser iniciadas após a estratificação do risco.

Antiagregação plaquetária

Na SCASST de risco intermediário ou alto, a terapêutica antiplaquetária suplementar ao AAS é importante já na fase precoce de admissão. O benefício dessa terapêutica está associado à atenuação do processo aterotrombótico na placa instável e redução de embolização microvascular. Em pacientes submetidos ao implante de *stent*, a terapêutica antiplaquetária ampla também ajuda na profilaxia da trombose aguda. Diversos estudos demonstraram que o benefício clínico da antiagregação com AAS é ampliado por uma inibição plaquetária complementar com agentes tienopiridínicos ou inibidores da glipoproteína IIb/IIIa (iGPIIb/IIIa). Quanto maior o risco do paciente, maior o benefício com a utilização destes medicamentos.

Tienopiridínicos

O clopidogrel, o prasugrel e o ticagrelos são os agentes tienopiridínicos atualmente disponíveis. Eles atuam por meio da inibição do receptor de ADP na superfície plaquetária. A via do ADP é uma das mais importantes na estimulação das plaquetas. Essas medicações estão aprovadas para uso na AI/IMSST. Mais uma vez, o prasugrel e o ticagrelor mostraram superioridade em rela-

Quadro 5. Risco de óbito ou óbito e infarto não fatal na AI/IMSST

	Alto risco (pelo menos um)	Risco intermediário (pelo menos um)	Baixo risco (qualquer um)
História	Sintomas isquêmicos nas últimas 48 horas	IM, DCV ou DAP, RM, AAS prévio	
Dor	Prolongada (> 20 minutos em repouso)	Prolongada e que agora se encontra resolvida, com probabilidade alta ou moderada de DAC	Novo episódio ou dor progressiva (classe III ou IV da CCS) nas últimas 2 semanas, com probabilidade alta ou moderada de DAC
Achados clínicos	Edema pulmonar, sopro mitral, B3, hipotensão, bradicardia ou taquicardia, idade > 75 anos	Idade > 70 anos	
ECG	Alterações transitórias de ST > 0,05 mV	Inversões de T > 0,2 mV, ondas Q patológicas	Normal ou ECG inalterado durante um episódio de desconforto precordial
Marcador	TnT e I > 0,1 ng/mL	0,01 > TnT < 0,1 ng/mL	Normal

Nota: após a redefinição de IAM (ESC/ACC) de 2000, qualquer elevação de TnT ou I acima do percentil 99 deve ser considerada infarto agudo do miocárdio. RM: revascularização miocárdica; DAC: doença arterial coronária; DCV: doença cerebrovascular; DAP: doença arterial periférica; CCS: Canadian Cardiovascular Society; TnT: troponina T; TnI: troponina I.

ção ao clopidogrel. O prasugrel, no entanto, tem o seu uso restrito ao contexto da SCASST submetida a angioplastia. O ticagrelor pode ser utilizado em todos os pacientes, independentemente da abordagem terapêutica invasiva ou conservadora. A dose recomendada de clopidogrel é de 300 a 600 mg de ataque, seguida de 75 a 150 mg/dia a depender da realização de angioplastia com implante de *stent*. O prasugrel é, habitualmente, empregado na dose de ataque de 60 mg com 10 mg de manutenção e o ticagrelor nas doses de 180 e 90 mg, respectivamente.

O clopidogrel também deve ser utilizado rotineiramente em todo paciente com contraindicação ao uso da aspirina. Nos pacientes com indicação cirúrgica após a estratificação invasiva, o clopidogrel, o prasugrel e o ticagrelor devem ser suspensos por pelo menos 5 dias antes do procedimento.

Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa

Os iGPIIb/IIIa constituem uma classe de antiplaquetários extremamente potente. Eles atuam inibindo a via final comum da agregação plaquetária, ou seja, bloqueando o receptor da GPIIb/IIIa que se liga às moléculas de fibrinogênio para formar o trombo organizado.

Diversos estudos randomizados envolvendo milhares de pacientes evidenciaram benefícios do uso dos iGPIIb/IIIa em pacientes com AI/IMSST de alto risco (troponina elevada, alterações eletrocardiográficas e diabéticos). O maior benefício dos iGPIIb/IIIa, no entanto, aparece nos pacientes submetidos a ICP que mostram uma redução de mais de 40% do risco de morte ou IM. Em pacientes abordados conservadoramente, o benefício é menos evidente.

Heparina não fracionada

A heparina não fracionada (HNF) é uma mistura heterogênea de polissacárides que potencializa a combinação da antitrombina III à trombina (fator IIa), inibindo sua ação. O complexo heparina-antitrombina III também bloqueia o fator Xa, porém em menor extensão. A HNF diminui o crescimento e a propagação de trombos, mas não promove a lise de trombos pré-formados.

O benefício da infusão de HNF em pacientes tratados com AAS é marginal, principalmente por um incremento nas taxas de sangramento. Apesar disso, recomenda-se a administração desse agente em portadores de SCASST. A recomendação é de um *bolus* inicial de 60 U/kg (máximo de 5.000 UI) seguido de infusão contínua de 12 U/kg/h (máximo de 1.000 U/h), titulada para alcançar uma relação de TTPa entre 1,5 e 2,5 (tempo de TTPa entre 50 e 70 segundos). Em virtude de suas características heterogêneas e da sua ligação com proteínas, células sanguíneas e endotélio, a HNF tem ação variável entre os pacientes, exigindo monitoração do TTPa periodicamente para ajuste da dose. A interrupção de heparina está associada a uma predisposição trombótica e deve ser sempre realizada na vigência de medicação antiplaquetária. Por esse motivo, a HNF só deve ser interrompida após o procedimento de revascularização.

Durante o tratamento com HNF, os níveis plaquetários devem ser monitorados. Plaquetopenia leve pode aparecer precocemente em 10% a 20% dos pacientes. Somente 1% a 2% dos pacientes, no entanto, apresentam quadros mais graves, geralmente após alguns dias do início do tratamento.

Heparinas de baixo peso molecular

As heparinas de baixo peso molecular (HBPM) combinam a inibição do fator IIa e Xa e, dessa maneira, bloqueiam tanto a ação quanto a geração da trombina. Elas têm ação homogênea, biodisponibilidade elevada e meia-vida mais longa em relação à HNF, permitindo um efeito anticoagulante mais previsível. Assim, o controle da anticoagulação e o ajuste da dose não são normalmente necessários. Apenas em pacientes com insuficiência renal ou em obesos e idosos recomenda-se o controle da ação da HBPM por meio da medida da ação anti-Xa.

As diversas HBPM apresentam variações em sua fórmula química e ação farmacológica, incluindo meia-vida e atividade anti-Xa. Esta pode ser uma das explicações para os resultados contrastantes entre os estudos que avaliaram o efeito das diferentes HBPM. Os estudos que compararam a dalteparina e nadroparina com HNF em portadores de SCASST não mostraram vantagem dos compostos de baixo peso. A enoxaparina foi o único agente que se mostrou superior à HNF, reduzindo a meta combinada de morte e infarto em pacientes tratados conservadoramente. Por isso, a enoxaparina é o agente anticoagulante de escolha para tratamento das SCASST. A enoxaparina deve ser administrada na dose de 1 mg/kg por via subcutânea a cada 12 horas, durante 2 a 5 dias, ou até a intervenção percutânea. Em pacientes encaminhados para terapêutica intervencionista, uma dose suplementar de HNF (0,3 mg/kg) deve ser infundida se a última dose da enoxaparina tiver sido administrada > 8 horas antes do procedimento. Antes de procedimentos cirúrgicos de grande porte, como revascularização do miocárdio, a enoxaparina deve ser suspensa com antecedência de 8 a 12 horas. A administração de enoxaparina deve ser cautelosa em pacientes submetidos a tratamento invasivo. Investigações mostram aumento das taxas de sangramentos nesses pacientes.

Fondaparinux

O fondaparinux é um inibidor indireto do fator Xa. Dessa forma, ele tem uma ação mais limitada sobre a cascata da coagulação, associando-se a taxas mais baixas de todas as formas de sangramento, inclusive as mais graves. A sua utilização reduziu a mortalidade em relação à enoxaparina em portadores de SCASST. Por isso, o fondaparinux é o agente de escolha na SCASST. Em pacientes com indicação de angioplastia, uma dose de HNF deve ser administrada antes do procedimento.

Em resumo, pacientes com SCASST de alto risco submetidos a estratégia invasiva precoce, inclusive aqueles em uso de iGPIIb/IIIa ou tienopiridínicos, podem receber fondaparinux, enoxaparina ou HNF. Após a escolha

Síndrome coronária aguda
Sem supradesnível de ST
Com supradesnível de ST
REPERFUSÃO
Baixo risco
Médio risco
Alto risco
Cate/angioplastia
Trombólise
Teste provocativo
Cate/angioplastia
- Até 12 horas de dor.
- Centro sem laborat. de hemodinâmica.
- Transferência para a hemodinâmica atrasa a reperfusão em mais de 180 min.
+
+
-
-
Alta
Teste provocativo

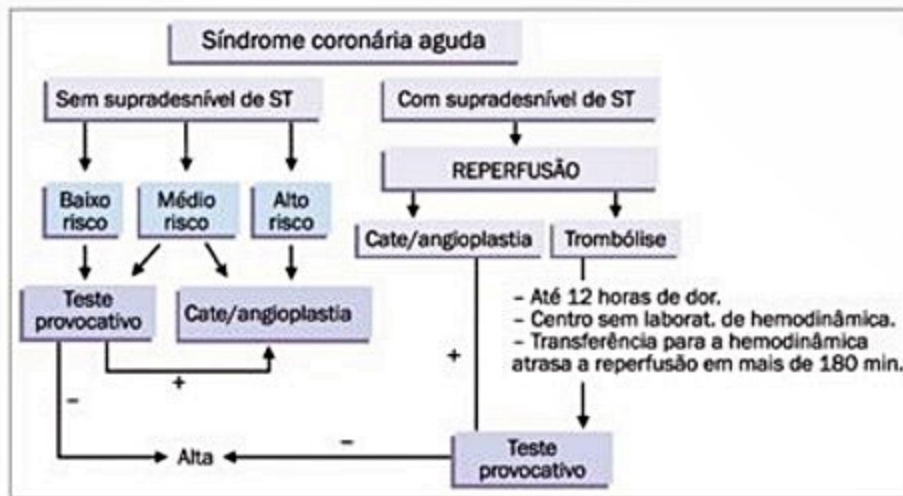



Figura 8. Estratificação de risco nas síndromes coronárias agudas. As síndromes coronárias agudas de baixo risco como a angina instável têm o risco cardiovascular normalmente estratificado por técnicas não invasivas. Já as de alto risco se beneficiam de uma estratificação invasiva por cateterismo (cate). Nos centros que não dispõem de hemodinâmica, a avaliação não invasiva com posterior encaminhamento para cate, se necessário, é aceitável.

de uma delas, no entanto, recomenda-se a manutenção da mesma medicação até o final do tratamento.

Estratégia invasiva e conservadora

Após o tratamento farmacológico inicial, os pacientes com SCASST podem ser abordados de forma conservadora ou invasiva (Figura 8). Pacientes de baixo risco devem ser conduzidos preferencialmente de forma conservadora, ou seja, devem se submeter à estratificação não invasiva, como descrito. Pacientes de risco intermediário e alto devem ser conduzidos de forma invasiva (cinecoronariografia e intervenção coronária percutânea) preferencialmente, havendo sugestão de benefício dessa estratégia invasiva nesta população. A estratificação deve ser precoce nesses pacientes para a definição da conduta terapêutica. Recomenda-se estratificação invasiva mais precoce nos doentes de mais alto risco.

Considerações finais

Ao longo dos últimos anos, as SCA foram reclassificadas em IMST e SCASST, incluindo AI e IMSST. Essa nova classificação, baseada em critérios eletrocardiográficos obtidos à admissão dos portadores de SCA, reflete avanços no entendimento do fenômeno aterotrombótico relacionado à placa aterosclerótica. Os processos mais benignos de instabilização do ateroma e de trombose vascular costumam promover obstruções menos graves da circulação coronária e, portanto, se traduzem por alterações discretas do ECG. Por outro lado, interrupção do fluxo sanguíneo por trombose completa da luz vascular promove elevação do segmento ST. A combinação das alterações agudas do ECG com os resultados dos marcadores de sofrimento cardíaco, como a troponina, permitiu estratificar o risco dos pacientes agudos com mais precisão e, dessa forma, instituir a terapêutica apropriada ao risco cardiovascular. A introdução de novos medicamentos antiplaquetários e antitrombóticos mais eficazes aperfeiçoou o tratamento das complicações isquêmicas relacionadas às SCA, embora tenha trazido um risco apreciável de complicações hemorrágicas. A estratificação mais precisa do risco cardiovascular, no entanto, permitiu a alocação mais racional dessas medicações, oferecendo terapêutica antitrombótica mais agressiva exclusivamente aos pacientes com risco trombótico mais elevado. O resultado final foi a sensível melhora do tratamento dos portadores de SCA com redução das taxas de complicações. Espera-se que, nos próximos anos, novos avanços no entendimento da fisiopatologia da aterosclerose, bem como a introdução de novas medicações, permitam ampliar os benefícios alcançados até o momento.

Referências bibliográficas

1. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics - 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2007;115:e69-171.
2. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. JAMA. 2005; 293:477-84.
3. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. Heart. 2000;83:361-6.
4. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation. 2001; 104:365-72.
5. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. J Am Coll Cardiol. 2005;46:937-54.
6. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1999 Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). J Am Col Cardiol. 2004;44:E1-E211.
7. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2003; 24:28-66.
8. ACC/AHA. Guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 2002 Guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction). Developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. Circulation. 2007;116:e148-304.
9. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2007;28(1):598-660.

Doença Arterial Coronária Crônica

Luiz Antonio Machado César
Caio de Brito Vianna

SUMÁRIO

Introdução

A doença arterial coronária crônica corresponde a uma gama de apresentações clínicas, com variações que tornam essa doença de múltiplas facetas, trazendo dificuldades para o diagnóstico e desafio para o tratamento. Seus sintomas habituais, ao menos em homens, foram descritos e publicados pela primeira vez em 1772 por Herberden[1]. Ela que continua até hoje vitimando inúmeras pessoas e certamente deve merecer a atenção de todos. Sabemos que a revolução industrial deve ter aumentado a sua incidência. Isto considerando a aterosclerose, que é a causa maior desta doença crônica. Até por conta das várias maneiras que a aterosclerose poder evoluir no tempo, as pessoas podem ser vítimas, frequentemente, de quadro súbito, ao qual chamamos síndrome isquêmica aguda. Embora este quadro clínico tenha uma taxa de mortes ainda alta, principalmente por conta dos infartos que evoluem com onda Q no eletrocardiograma, no mínimo metade a dois terços desses indivíduos sobrevivem e vários passam a ter sintomas ao longo da vida, decorrentes da doença coronária, agora crônica. Em torno da metade dos indivíduos ocorre quadro súbito, seguindo depois com fase crônica. A outra metade é composta por indivíduos que iniciam sua manifestação com sintomas de angina do peito (30-35%), aqueles que se apresentam com quadro de insuficiência cardíaca (10%), e os poucos (5%) com arritmias as mais variadas. Os esforços atuais e de já alguns anos em pesquisas médicas, tanto pelos governos, quanto pela indústria de equipamentos, de diagnóstico e de tratamento, bem como por laboratórios farmacêuticos, têm nesta doença um dos principais objetivos seja direta ou indiretamente.

Definições

A doença arterial coronária (DAC) é o comprometimento da circulação coronária com alterações no lúmen das artérias, podendo ou não levar a alterações no fluxo sanguíneo coronário. A aterosclerose é, na maioria das vezes, a doença causadora. Este diagnóstico pode ser:

- Insuficiência coronária: refere-se à incapacidade da circulação coronária em manter o fluxo sanguíneo adequado em todas as condições de exigências de oxigênio (O_2).
- Isquemia: na maneira mais simplista corresponde ao desequilibrio entre o ofertar e consumir O_2, no caso coronária. Isto pode ser verificado por vários métodos diagnósticos, como os que nos mostram alterações elétricas (pelo eletrocardiograma), mecânicas (pelo ecocardiograma), da perfusão coronária (pela cintilografia de perfusão miocárdica) ou por alterações bioquímicas (Ph do sangue em seio coronário). Todavia, pensar em desequilíbrio metabólico talvez seja o mais correto, pois envolve também os mecanismos da microcirculação e de distúrbios mitocondriais, que podem explicar a isquemia, além somente do fluxo coronário.

■ Isquemia silenciosa: quando se detecta por exames a isquemia, sem sintomas concomitantes, seja num teste de esforço, com exames de imagem ou monitoração eletrocardiográfica de longa duração.

Os sintomas mais frequentes, e comumente relatados da DAC, devem-se à insuficiência coronária. Esta se caracteriza por um desequilíbrio metabólico, que envolve a oferta de oxigênio (O_2) para o miocárdio e o seu respectivo consumo. Isto se deve a alterações em qualquer ponto da circulação coronária, desde a aorta, especificamente nos óstios coronários, dos seios de Valsalva direito e esquerdo até a microcirculação e também no metabolismo intracelular, especialmente da mitocôndria. Na maioria das vezes a insuficiência coronária é transitória, ou seja, ocorre em circunstâncias de situações de desequilíbrio e, nesse momento, dizemos que está ocorrendo isquemia. A consequência deste desequilíbrio acontece no interior das células e que, por vários mecanismos, os miócitos podem se adaptar às condições de isquemia temporária, e que se repete no tempo, mas sem ser suficientemente prolongada a ponto de levar à morte celular. Dessa maneira, há a possibilidade de que regiões do miocárdio deixem de apresentar contração, pelo menos em repouso, por isquemia persistente. E a esta situação denominamos de miocárdio hibernante. Em verdade o músculo vivo perde a capacidade de realizar seu objetivo, que é contrair, função esta que se recupera total ou parcialmente ao voltar a receber adequadas quantidades de O_2. Portanto, isquemia é a desproporção entre oferta e consumo de oxigênio, causada, exclusivamente, pela incapacidade de aumento proporcional do fluxo sanguíneo e não importando qual a causa desta redução. Sabe-se, que num indivíduo normal há a capacidade de se elevar em até 3 a 4 vezes o fluxo de sangue coronário basal, aumentando a oferta de O_2 proporcionalmente ao consumo. Uma obstrução na luz do vaso modifica completamente o comportamento do fluxo onde há a obstrução, bem como gera turbilhões após a estenose com consequente queda de pressão logo após, sendo maiores as alterações em momentos de mais fluxo, caso dos momentos de maior consumo durante atividades físicas e estresse emocional. Isto já pode ser observado a partir de 50% de redução da luz arterial, com progressiva perda da reserva coronária. Alguns pacientes apresentam angina de limiar variável, ou seja, têm angina que se inicia em momentos diferentes do exercício a cada dia. A causa é a da variação do tônus da musculatura arterial onde há obstrução. Para melhor entender o que ocorre, deve-se avaliar a regulação do fluxo coronário (Capítulo 3), embora as Figuras de 1 a 3 possam esclarecer o leitor.

Dados epidemiológicos

A DAC é uma das principais responsáveis por mortes de causas naturais em nosso país[2,3]. Em algumas regiões e cidades, já é a primeira causa de morte[4]. Mas, além de levar às mortes, faz com que muitos pacientes redu-

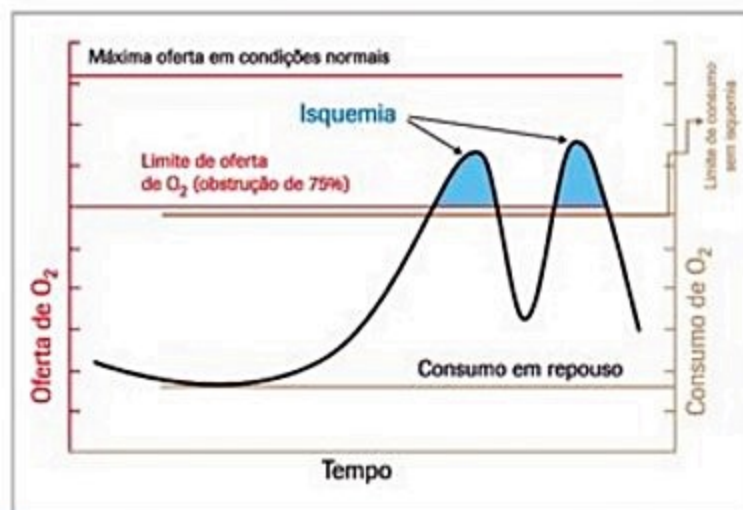



Figura 1. Consumo de oxigênio com atividades físicas (linha sinusoidal). Em marrom, demonstra-se o limite de oferta decorrente de uma obstrução da luz de artéria coronária, a partir do qual acontece isquemia (áreas azuis). Assim acontece na angina com limiar fixo.

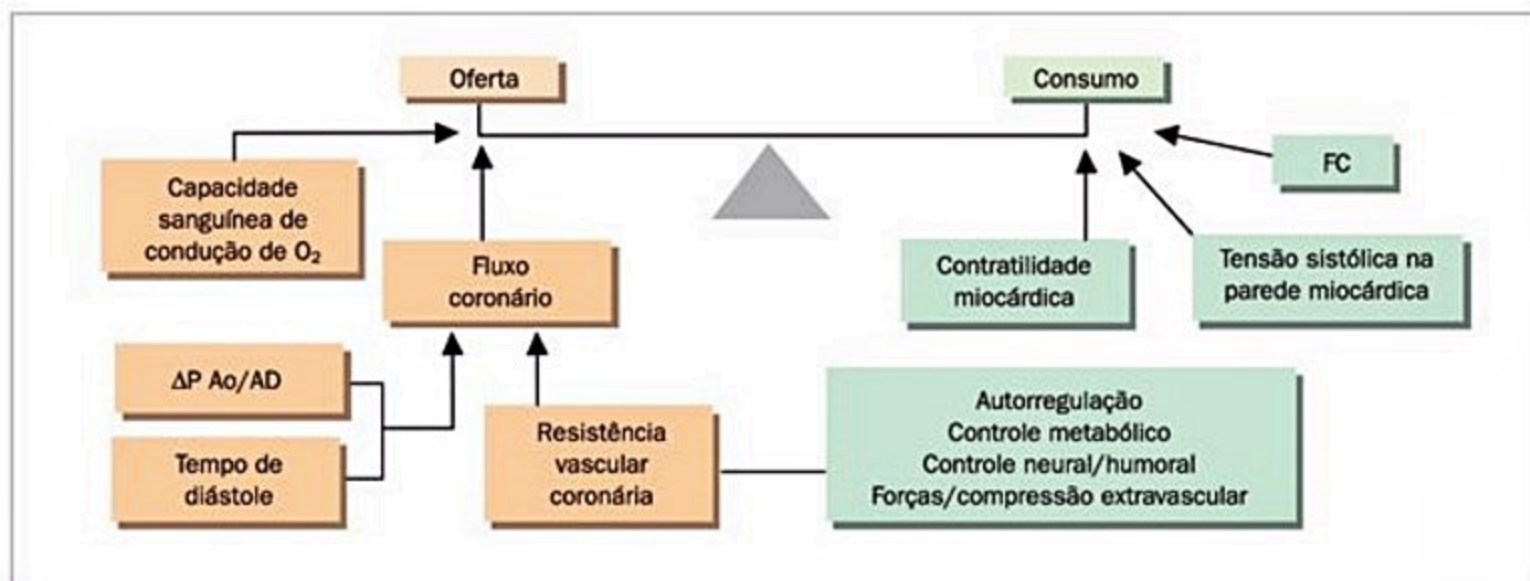



Figura 2. Fatores que influenciam a relação oferta/consumo de oxigênio pelo miocárdio. ΔP Ao/AD: diferença de pressão entre aorta e átrio direito; FC: frequência cardíaca.

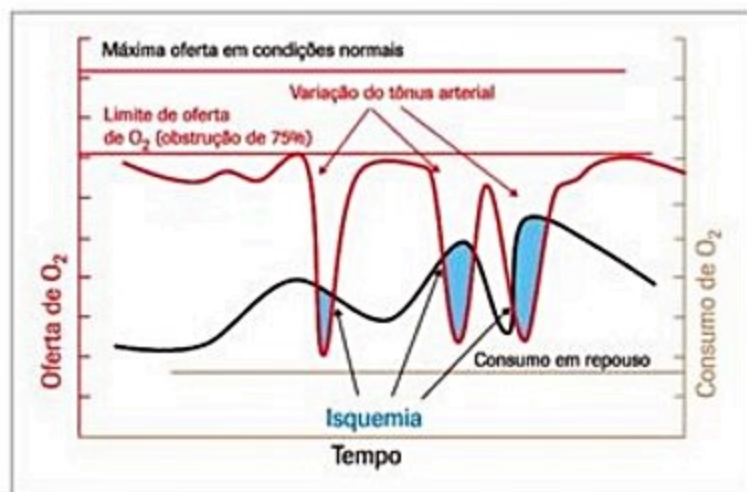



Figura 3. Consumo de oxigênio com atividades físicas (linha sinusoidal preta). Em razão da variação do tônus arterial, há reduções do fluxo no tempo (linha sinusoidal vermelha) e ocorrência de isquemia com diferentes níveis de consumo de O_2 (áreas azuis). Assim acontece na angina com limiar variável.

zam, em muito, suas atividades por conta dos sintomas que causam, em especial a angina do peito, e com isso têm comprometimento da sua qualidade de vida. Não sabemos quantas pessoas têm angina do peito, no Brasil. Entretanto, se consideramos o que acontece em vários outros países, podemos estimar este número com base em uma proporção com a incidência de infarto agudo do miocárdio e mortes por doenças isquêmicas no Brasil, cotejando com os dados dos outros. Nos Estados Unidos, estima-se que 16 milhões de pessoas sofram da doença isquêmica do coração, com 500.000 novos casos de angina do peito a cada ano[5]. Na Europa, estimam-se por volta de oito milhões de indivíduos com angina do peito[6,7], em torno de 30.000 para cada milhão de habitantes. No Brasil, os dados do DATASUS de 2011, mostram que houve perto de 103.000 óbitos por doença isquêmica do coração de um total de 335.213 óbitos[8]. Uma taxa de mortalidade específica de 53,8 para cada 100.000 habitantes, o que faz supor haver ao menos 500.000 indivíduos com angina do peito e ao menos 50.000 a mais a cada ano.

Fisiopatologia

A causa mais comum da DAC é a aterosclerose, processo que ocorre inicialmente na camada subintimal da artéria e que é imunoinflamatório. Entre vários aspectos desta doença um dos mais importantes se refere à oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-colesterol), ricas em colesterol. No conjunto há disfunção endotelial e, consequentemente, reduzem-se os níveis das substâncias protetoras produzidas pelo endotélio íntegro, em especial o óxido nítrico[9,10]. Outros processos inflamatórios, devido a arterites, também podem reduzir a luz das artérias coronárias, sendo essas causas descritas no Quadro 1. Alterações da microcirculação, tais como aquelas que ocorrem na hipertrofia ventricular esquerda e na síndrome X, podem também levar à insuficiência coronária (Quadro 2). A observação principalmente em mulheres

Quadro 1. Arterites que comprometem as artérias coronárias
Arterite de Takayasu
Arterite temporal
Arterite pelo uso de cocaína
Arterite de células gigantes
Arterite reumatoide
Doença de Kawasaki

Quadro 2. Outras causas de insuficiência coronária
Trajeto anômalo - da artéria interventricular anterior - da artéria circunflexa esquerda
Origem anômala da artéria coronária esquerda em artéria pulmonar
Alterações da microcirculação
Hipertrofia ventricular esquerda - idiopática - por hipertensão arterial sistêmica
Insuficiência aórtica
Estenose aórtica

que têm angina, mas que não apresentam obstruções à angiografia coronária, há anos chama a atenção e é denominada de síndrome X. O fato é que, mesmo sem obstruções nas artérias, elas têm comportamento inadequado do fluxo, tanto as epicárdicas quanto a microcirculação. O suficiente para provocar isquemia miocárdica, o que pode ser verificado através da eletrocardiografia de esforço ou pela cintigrafia de perfusão miocárdica. Esta síndrome é interpretada como uma doença da microcirculação coronária, devido a uma disfunção endotelial ou a alterações do tônus vascular, resultando em uma redução da oferta de oxigênio no nível celular. Mais recentemente se mostrou que muitas das pessoas com essa síndrome, em verdade, tem placas ateroscleróticas em vários segmentos sem obstrução coronária, na verdade em até 55 a 60% das vezes, quando avaliadas por ultrassom intravascular (USIV) coronário[11]. Considera-se que há, sem dúvida, modificações na reatividade vascular[12,13] que justificam essas alterações levando à isquemia miocárdica, especialmente em mulheres, como demonstrado no estudo WISE[14]. Além disso, esse mesmo estudo revelou que mesmo na ausência de obstruções, a alteração da reatividade coronária nessas mulheres foi fator de futuro evento coronário, em que pese não ter se afastado a possibilidade de aterosclerose nos vasos epicárdicos na ausência de obstruções. Outra situação similar é a ocorrência do fluxo lento coronário[15]. Anomalias anatômicas também podem levar à insuficiência coronária, como as origens anômalas das artérias coronárias.

A redução do fluxo coronário pode também ocorrer na presença de alterações do tônus vascular, denominadas de espasmos na artéria coronária. Essas alterações no tônus vascular podem variar o grau de obstrução da luz do vaso e inclusive levar à oclusão da coronária ou pre-

cipitá-la e, portanto, um quadro clínico de infarto do miocárdio, principalmente porque essas alterações ocorrem em pacientes com lesões ateroscleróticas moderadas ou importantes. Quando ocorrem também alterações eletrocardiográficas, denominamos esse quadro clínico de angina de Prinzmetal[16]. Porém, em um número pequeno de pacientes observamos coronárias angiograficamente normais. Em outros pacientes, quando submetidos à monitorização eletrocardiográfica de 24 horas pelo sistema Holter, observamos alterações do segmento ST (supra ou infradesnível) na ausência de sintomas, situação essa denominada de isquemia silenciosa. A comprovação de isquemia silenciosa pelo eletrocardiograma de 24 h, e o tempo total de duração da isquemia estão associadas a um pior prognóstico[17-19]. A isquemia silenciosa, na ausência do aumento da frequência cardíaca, sugere alterações dinâmicas (espasmo) do tônus vascular. Mas em verdade, a maioria dos casos de doença coronária se deve à obstrução da árvore coronária por placas de ateromas, e uma redução de 50% na área da luz de um vaso já é suficiente para provocar isquemia, caso haja aumento no consumo de O_2, como acontece durante esforços físicos. Proporcionalmente, quanto maior for a redução da luz do vaso, menor será o consumo de O_2 necessário para desencadear isquemia, ou seja, menos atividade física ou estresse, independentemente se com ou sem sintoma.

Quadro clínico

Como várias situações em medicina, esta doença é daquelas na qual o diagnóstico é bastante difícil, porque a maioria dos indivíduos, já com doença nas artérias coronárias, não apresenta sintomas. A descrição inicial de *angina pectoris* de Heberden, como sendo uma sensação de asfixia e ansiedade, é a que mais se observa até hoje, embora relatos de "constrição", "queimação", "peso" e "aperto" sejam muito frequentes. O local mais comum do desconforto é o retroesternal e o precordial, ocorrendo irradiação desta região para a superfície ulnar do antebraço esquerdo, membro superior direito, dorso, pescoço e, raramente, acima da mandíbula. Também é comum a queixa de somente dor epigástrica ou então associada a desconforto torácico. As possibilidades das irradiações e os locais isolados do sintoma estão dispostos graficamente na Figura 4.

É importante entender as características da angina do peito e, para isto, é necessário obter as características dos sintomas com base nos seguintes itens: 1) localização, 2) irradiação, 3) fatores desencadeantes e de melhora, 4) tempo de duração e 5) sintomas concomitantes. Os chamados "equivalentes anginosos", como dispneia, tontura, fadiga e eructações são também frequentes, sobretudo nos idosos. Os mecanismos e as vias dolorosas envolvidas nos episódios de dor são pouco entendidos, ainda hoje. Acredita-se, que, após episódio de isquemia miocárdica, quimiorreceptores e mecanorreceptores sejam ativados pela liberação de bradicinina, adenosina e outros mediadores que excitam terminações sensoriais miocárdicas de fibras simpáticas e das aferentes vagais. A angina do peito é a manifestação mais comum da insuficiência coronária, mas não é específica para a presença de obstruções nas artérias coronárias. Podem ocorrer por conta de qualquer das causas que levem à isquemia. Além disso, outras doenças podem levar a sintomas semelhantes, o que faz nos preocuparmos com os diagnósticos diferenciais dos sintomas em tórax e abdome (Quadro 3). De qualquer formar, consideramos fortemente a possibilidade de ser angina do peito o sintoma apresentado, quando se considera as suas características, e assim, pode-se avaliar a probabilidade de doença coronária (Quadro 4). Portanto, é fundamental entender o que é a DAC e o que é insuficiência coronária. A primeira corresponde às alterações anatômicas das artérias coronárias, que justificam a alteração funcional que acontece com o músculo, correspondendo à insuficiência coronária. Quanto à mulher, é necessário lembrar que os sintomas não são claros em número substancial de casos, como descreveram DeVon et al.[20], que levantaram vários estudos que avaliaram mulheres em unidades de emergência e os sintomas que foram mais prevalentes foram fadiga, sudorese, sensação

A B C D

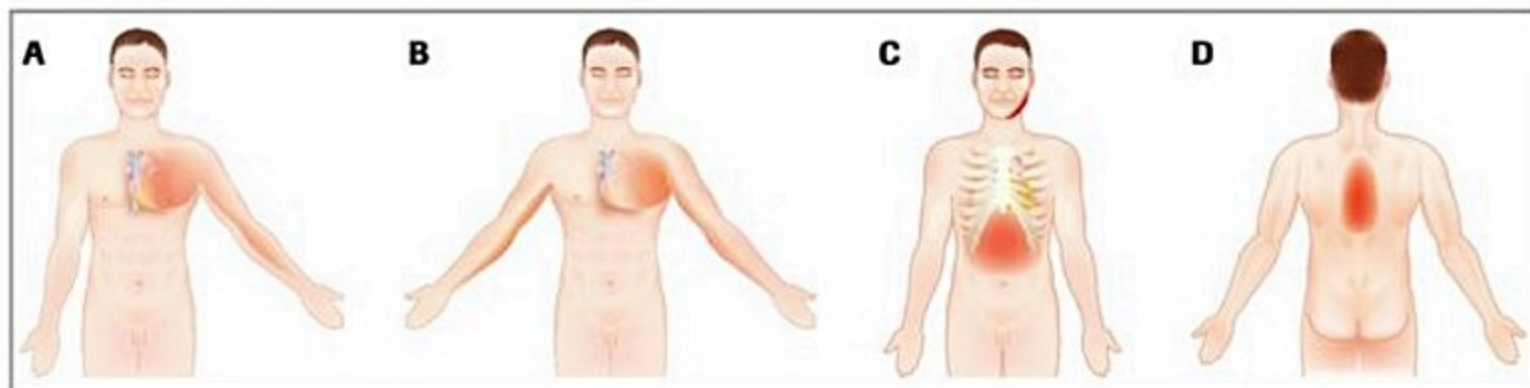



Figura 4. Em cada imagem, há uma representação do local do desconforto torácico e suas irradiações (em vermelho). Dor na região precordial/retroesternal, com irradiação para a face interna do membro superior esquerdo (A), é a mais frequente dentre as queixas de angina. A irradiação para ambos os membros superiores (B), com ou sem desconforto no centro do tórax, ou mesmo só a dor no membro superior direito seguem em frequência de ocorrência. A região epigástrica como local isolado da dor (C) não é infrequente, mimetizando quadros gastrintestinais de desconforto; o mesmo vale para a dor em mandíbula e até em maxilar, mimetizando dor em arcada dentária. A região dorsal (D) pode ser o único local do sintoma anginoso, embora o mais comum é que seja local de irradiação, juntamente com dor em face anterior do tórax ou em membros superiores. É preciso lembrar que, mesmo não sendo comum, a dor pode ser só em um ombro, só na região da omoplata ou só na região cervical. Portanto, é fundamental pesquisar as outras características da dor para se formular as hipóteses diagnósticas.

Quadro 3. Diagnóstico diferencial geral e de causas cardiovasculares

Causas gerais
Cardiovascular Gastrintestinal - esofageal (esofagite, espasmo esofágico, hérnia de hiato) - úlcera péptica - gastrite - colecistite Neuromusculoesquelética - costocondrite (síndrome de Tietze) - dor de parede de tórax - radiculite torácica ou cervical - artropatia de ombro Torácica/respiratória - pneumotórax - mediastinite - pleurite - câncer em tórax Psicogênica
Causas cardiovasculares Doença coronária (com ou sem aterosclerose) Doença valvar aórtica (estenose e insuficiência) Cardiomiopatia - hipertrófica (obstrutiva ou não) - dilatada Pericardite Dissecção e aneurisma Prolapso da valva mitral Tromboembolismo pulmonar Hipertensão pulmonar

Quadro 4. Classificação clínica da dor torácica

Angina típica (definitiva):
Angina típica (definitiva): 1. Desconforto ou dor retroesternal 2. Desencadeada por exercício ou estresse emocional 3. Aliviada com o repouso ou uso de nitroglicerina
Angina atípica (provável): ▪ Presença de somente dois dos fatores acima
Dor torácica não cardíaca: ▪ Presença de somente um ou nenhum dos fatores acima

de medo, fraqueza e dificuldade para respirar, muito embora também houvesse relato de dor torácica em até 75% das vezes.

Como a angina do peito é o sintoma maior desta doença, a classificação desta é bastante útil. Um sistema de classificação funcional da angina do peito, inicialmente proposto em uma carta de um cardiologista[21] e, posteriormente, encampada pela Canadian Cardiovascular Society (CCS), tornou-se aceita mundialmente. Trata-se de uma adaptação da classificação funcional para insuficiência cardíaca da New York Heart Association, porém permite uma alocação mais específica para os pacientes (Quadro 5).

Mesmo havendo uma classificação, nem todos os pacientes são facilmente classificáveis segundo a CCS. Alguns não têm um limiar fixo para o sintoma, portanto apresentam angina com graus variáveis de atividade física. Nestes, provavelmente o fenômeno de espasmo arterial seja importante, determinando a chamada obstrução dinâmica da artéria coronária, na qual, além da lesão fixa causada pela placa aterosclerótica, os eventos de diminuição transitória da luz arterial têm um papel fundamental.

Quadro 5. Classificação da angina do peito pela Canadian Society of Cardiology

I - Atividades físicas comuns não causam angina com esforço intenso e prolongado
II - Leve limitação das atividades habituais
III - Grande limitação das atividades habituais
IV - Incapacidade de desempenhar qualquer atividade e angina de repouso

Exame físico

O exame físico geralmente não é de grande utilidade no diagnóstico da DAC, mas pode ter achados de grande valor prognóstico. Assim, sinais de disfunção ventricular esquerda, como quarta bulha, podem sugerir miocardiopatia isquêmica, embora outras doenças cardíacas, como miocardiopatia valvar, hipertensiva ou idiopática possam gerar esse sinal. Assim como o sopro de regurgitação mitral e os estertores crepitantes em campos pulmonares também sugerem disfunção de ventrículo esquerdo. Em pacientes com angina devido a outras causas que não obstrução coronária por ateromas, podem ser encontrados sinais específicos do fator causal, como sopro sistólico aórtico ejetivo em portadores de estenose aórtica ou cardiomiopatia hipertrófica, mucosas descoradas na anemia e sinais de tireotoxicose, no hipertireoidismo. Além disso, durante um episódio de dor anginosa, podem ser flagrados estertores crepitantes pulmonares e terceira bulha à ausculta do coração, sinais de disfunção ventricular esquerda transitória. Sopro sistólico transitório de regurgitação mitral também pode ser auscultado, resultado da isquemia dos músculos papilares[22].

Diagnóstico/exames complementares

Eletrocardiograma

O eletrocardiograma (ECG) convencional de 12 derivações realizado em repouso, mostra-se normal em pelo menos 50% dos pacientes com angina do peito típica. Nos outros pacientes podemos encontrar alterações da repolarização ventricular com inversão da onda T e alterações do segmento ST. Todavia, estes achados não são específicos para a doença isquêmica do coração, pois podemos observar estas alterações nas enfermidades pericárdicas, miocárdicas ou valvulares e até transitoriamente, como ansiedade, uso de fármacos, ou doenças esofágicas. No entanto, quando as alterações do ECG acima descritas acompanham os episódios de dor torácica e desaparecem, depois de cessada a dor, são consideradas específicas para o diagnóstico de isquemia miocárdica[23]. O segmento ST

está, geralmente, infradesnivelado durante um episódio de angina, contudo pode estar supradesnivelado, por vezes até muito acentuadamente como na angina vasoespástica de Prinzmetal[16].

Monitorização ambulatorial do ECG

A monitorização ambulatorial do ECG pode detectar a isquemia miocárdica, registrando episódios de infra ou supradesnível do segmento ST, com ou sem manifestação de dor anginosa. Este recurso é sensível e capaz de identificar pacientes com isquemia miocárdica manifesta ou silenciosa, o que configura potencial risco aumentado de eventos coronários[17].

Teste de esforço

Amplamente utilizado para a investigação diagnóstica da DAC, este exame, atualmente realizado quase que exclusivamente em esteira ergométrica, utiliza o registro eletrocardiográfico de 12 derivações modificado (vide o capítulo sobre eletrocardiografia) durante o exercício. Na presença de doença isquêmica grave, o desempenho do paciente é limitado pelos sintomas, como dispneia, tontura e fadiga intensos, e o exame deve ser interrompido. Especialmente nessa situação, o ECG pode mostrar o surgimento de infradesnível do segmento ST ≥ 0,4 mV (4 mm), queda da pressão arterial sistólica superior a 10 mmHg, e/ou surgimento de taquiarritmia ventricular. Além de ser utilizado no diagnóstico, este exame é útil na determinação do grau de exercícios que o paciente poderá realizar, e para se avaliar o grau da sua limitação física, ajudando-nos nas decisões terapêuticas (Figura 5). Deve-se lembrar, que, quando não se atinge suficiente carga de esforço, ou seja, frequência cardíaca de 85% da FC máxima para a idade e o sexo, perde-se a capacidade de o exame nos ajudar. Por outro lado, este exame é realizado, frequentemente, para se tentar fazer o diagnóstico de DAC em pessoas assintomáticas ou para aumentar a probabilidade deste diagnóstico em pessoas já com sintomas (Quadro 6). Nesta circunstância, deve-se considerar a população que está

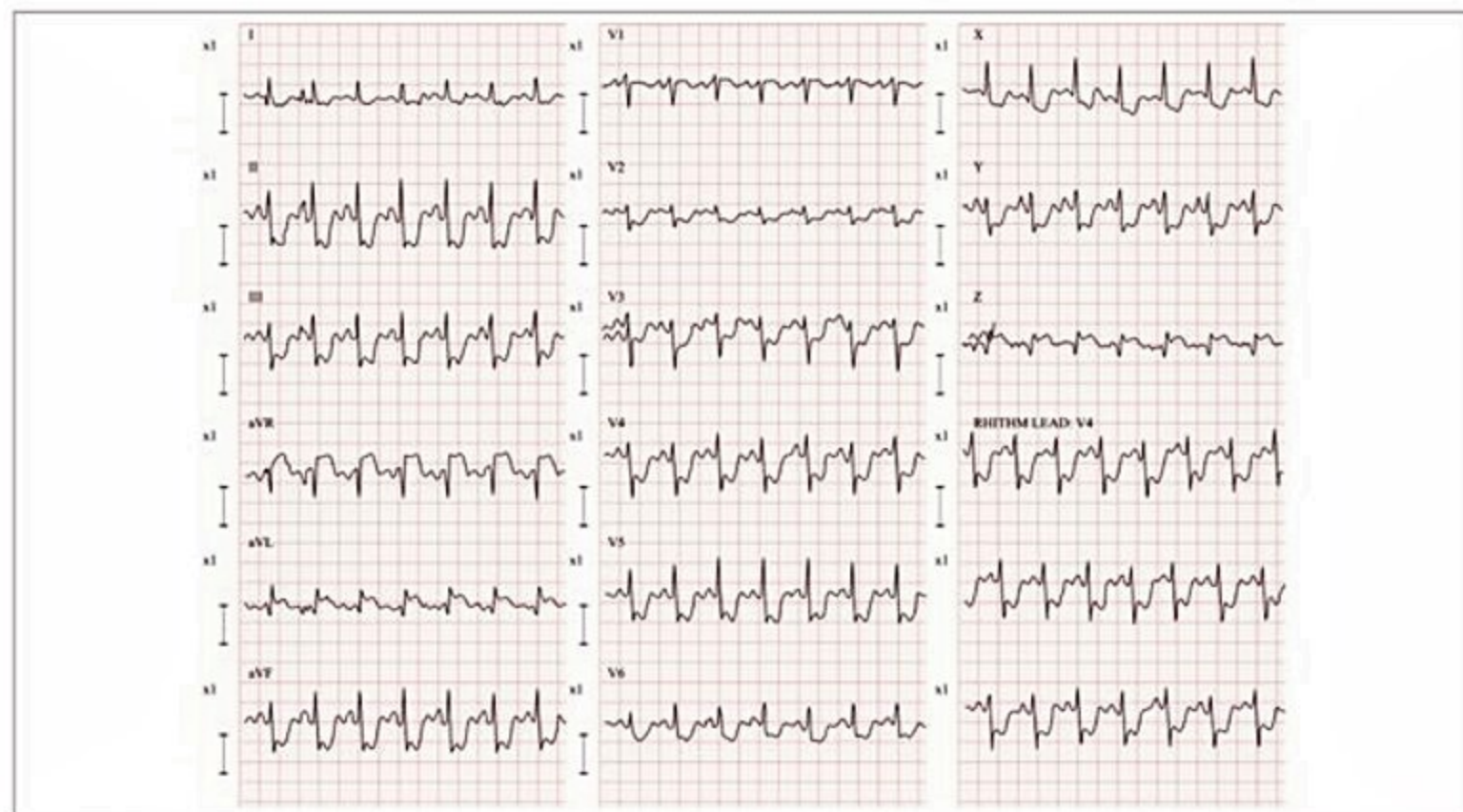



Figura 5. Teste de esforço mostrando infradesnível do segmento ST importante em várias derivações.

Quadro 6. Probabilidade (%) pré-teste de DAC em pacientes sintomáticos de acordo com idade e sexo

Dor torácica não anginosa			Angina atípica		Angina típica	
Idade	**Homem**	**Mulher**	**Homem**	**Mulher**	**Homem**	**Mulher**
30-39	4	2	34	12	76	26
40-49	13	3	51	22	87	55
50-59	20	7	65	31	93	73
60-69	27	14	72	51	94	86

Diamond/Forrester e CASS Data, modificado de Gibbons et al., 2002.

sendo avaliada (ver Capítulo 5), para se entender sobre sensibilidade e especificidade do exame. Como a sensibilidade da prova de esforço é de aproximadamente 75%, um resultado negativo não exclui a presença de DAC embora torne improvável a presença da doença no tronco da artéria coronária esquerda ou doença em três vasos. A intensidade do infradesnivelamento do segmento ST e o tempo necessário para a recuperação das alterações ao ECG também são importantes. Como o risco da prova de esforço é pequeno, estimado em um óbito e duas complicações não fatais por 10.000 testes, as contraindicações para realizá-lo incluem infarto agudo do miocárdio (< 4 dias), angina instável de moderado e alto risco, ritmos cardíacos instáveis, estenose aórtica grave, miocardite aguda e endocardite infecciosa ativa. Distúrbios da condução do estímulo, bloqueios do ramo esquerdo e alterações do segmento ST em repouso dificultam a interpretação do exame, quando utilizamos outros métodos de avaliação.

Cintilografia de perfusão miocárdica

Os exames de imagem de perfusão miocárdica associados ao ECG são superiores ao ECG de esforço para detectar DAC, identificar doença multiarterial, suspeitar de quais vasos estão doentes, determinar a magnitude da área isquêmica e do miocárdio já com fibrose. Apresenta sensibilidade e especificidade de 89 e 76%, respectivamente. Também se mostra útil na detecção de viabilidade miocárdica em pacientes com disfunção global ou regional do ventrículo esquerdo (VE).

Em especial, a cintilografia de perfusão miocárdica está indicada, com fins diagnósticos, em indivíduos com ECG de repouso anormal e na dificuldade de interpretação do segmento ST, como nos portadores de hipertrofia de VE, bloqueio de ramo esquerdo e usuários de digitálicos. Devido ao seu custo, não deve ser empregado para rastreamento de DAC em pacientes com ECG de repouso normal e baixa probabilidade de doença. Para aqueles indivíduos onde não há a possibilidade de realização do esforço físico (idosos, insuficiência vascular periférica, doença pulmonar, doenças do sistema locomotor ou acidente vascular cerebral prévio), pode-se optar pelo estresse farmacológico com vasodilatador, sendo o dipiridamol e a adenosina os mais utilizados, ou estresse com dobutamina. Sempre que possível, prefere-se o estresse pelo esforço, pelas informações adicionais que proporciona (alterações do segmento ST, tolerância ao esforço e comportamento da pressão arterial e frequência cardíaca).

Há achados que identificam paciente de alto risco à cintilografia de perfusão miocárdica, como múltiplos defeitos de perfusão em mais de um território de suprimento arterial, defeitos grandes e intensos de perfusão, captação pulmonar aumentada do radiofármaco (refletindo disfunção de VE após estresse) e disfunção sistólica de VE. São essas características que procuramos em pacientes nos quais já sabemos que são portadores da DAC para podermos definir a necessidade e, principalmente, o eventual benefício de uma revascularização miocárdica (Figura 6).

A identificação de paciente de alto risco pode ser obtida através da análise dos resultados tanto do teste de esforço, quanto da cintilografia miocárdica, como discriminado no Quadro 7[22].

Ecocardiografia

O ecocardiograma pode detectar alterações da contratilidade regional ou global da parede do ventrículo decorrente de uma cicatriz antiga ou de isquemia miocárdica persistente. Alterações do relaxamento também podem ser um indicativo da presença de DAC. A utilização de um estresse pode ser feita com a análise das imagens do ecocardiograma através de *softwares* específicos.

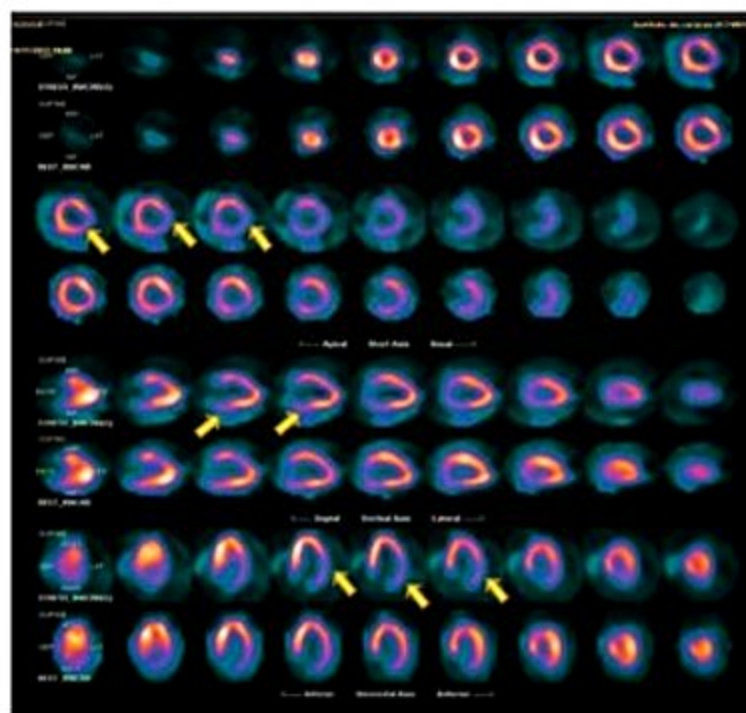



Figura 6. Estudo cintilográfico da perfusão miocárdica com MIBI. Observa-se nítida redução da captação nas regiões apical, anterior e septal (setas) durante o esforço, com melhora em repouso.

Quadro 7. Identificação do paciente de alto risco

Variáveis
Variáveis eletrocardiográficas do teste ergométrico
infradesnível de ST ≥ 2,0 mm
infradesnível de ST ≥ 1,0 mm no 1º estágio
infradesnível de ST em múltiplas derivações
infradesnível de ST por mais de 5 minutos na recuperação
Outras variáveis
trabalho cardíaco < 4 METS ou frequência cardíaca baixa
resposta anormal da pressão arterial
arritmias ventriculares
Variáveis da imagem cintilográfica
alteração da perfusão em múltiplas áreas
aumento da presença do radioisótopo nos pulmões
dilatação transitória do ventrículo esquerdo

Modificado de Beller GA. Current status of nuclear cardiology techniques. Curr Probl Cardiol. 1991;16:451-535

Habitualmente, utiliza-se a dobutamina com agente estressor e permite observar o aparecimento de hipocinesias, acinesias ou discinesias, ausentes no repouso. Este recurso, tanto quanto a cintilografia de perfusão sob estresse, é mais sensível do que o teste de esforço no diagnóstico da isquemia miocárdica[24]. Quando comparados ecocardiograma de estresse e cintilografia miocárdica de perfusão, os estudos mostram maior sensibilidade do último e maior especificidade do primeiro, além deste ser de menor custo e de mais fácil implantação em pequenos serviços[25]. Achados sugestivos de alto risco ao ecocardiograma de estresse são os mesmos da cintilografia de perfusão e incluem: múltiplas áreas reversíveis de alteração contrátil segmentar, gravidade da extensão destas áreas, dilatação ventricular transitória e disfunção sistólica de VE ao repouso.

Cineangiocoronariografia

O diagnóstico definitivo, a avaliação anatômica de sua gravidade e suas repercussões no desempenho cardíaco ainda requerem cateterismo cardíaco, cineangiocoronariografia e ventriculografia esquerda, o padrão ouro no diagnóstico da DAC obstrutiva, embora o exame físico e os métodos não invasivos sejam de extrema importância para o diagnóstico e avaliação na DAC. São consideradas lesões angiograficamente importantes, aquelas que apresentam obstrução de 70% ou mais do lúmen arterial. Preferencialmente, os pacientes devem ser avaliados por algum método não invasivo antes do cateterismo cardíaco, visto que existe morbimortalidade relacionada a este procedimento, portanto é necessário haver motivos para ser indicado no paciente estável. Além disso, a demonstração de isquemia e sua extensão são fundamentais na decisão terapêutica. De fato, pacientes pouco sintomáticos, com pequenas áreas de isquemia detectadas nos métodos não invasivos, com níveis elevados de esforço, têm excelente prognóstico e podem ser tratados clinicamente. A angiografia coronária deve ser reservada para: paciente com sinais de alto risco nos testes não invasivos; permanência de sintomas com terapia ideal; e pacientes muito sintomáticos com mínimo esforço (classe funcional III e IV da CCS), nos quais a etiologia isquêmica seja muito evidente ou é alta a probabilidade de se vir a indicar revascularização miocárdica. E também em pacientes onde o diagnóstico da doença obstrutiva permanece duvidoso, a despeito do estudo funcional. Pacientes com prognóstico reservado devido a outras doenças, neoplasia por exemplo, nos quais estão descartados quaisquer procedimentos de revascularização do miocárdio, não devem ser submetidos à cineangiocoronariografia. Além do estudo das artérias coronárias, outra avaliação importante em portadores de DAC é a ventriculografia esquerda. Um achado comum nestes pacientes é a elevação da pressão diastólica final (PD_2) do VE, decorrente de isquemia ou eventuais infartos prévios, identificando algum grau de insuficiência cardíaca diastólica. A ventriculografia esquerda também permite avaliar a função global do VE, além de segmentos com hipocinesia ou acinesia, mais característicos de DAC. Áreas discinéticas podem estar presentes, com ou sem aneurisma e também se pode avaliar a integridade do aparelho mitral. Além dessas indicações há outras que estão resumidas no Quadro 8.

Tratamento

O tratamento do paciente portador de DAC baseia-se em cinco aspectos fundamentais: tratamento de doenças associadas que possam precipitar ou piorar a angina; controle dos fatores de risco; medidas não farmacológicas, sobretudo mudança no estilo de vida; terapia medicamentosa; e revascularização miocárdica, quando indicada, seja por técnica percutânea ou cirúrgica. O ponto principal do tratamento, centra-se num planejamento terapêutico individualizado, respeitando todas as características do paciente. Consideram-se as morbidades, os fatores de risco, os grau dos sintomas anginosos e a prevenção de eventos futuros, tais como infarto do miocárdio seguido de suas habituais complicações. O grau de incapacidade física, bem como o estresse emocional e o físico, como fatores geradores de sintomas, também devem ser cuidadosamente detalhados. Nestes planos estão incluídas a explicação e a orientação ao paciente, identificação e tratamento dos fatores agravantes, tratamento dos fatores de risco, tratamento farmacológico da angina e considerações sobre possíveis intervenções.

Explicação e orientação

Pacientes portadores de DAC devem ser alertados sobre como se comporta a doença e também sobre as expectativas de sobrevivência caso o processo seja negligenciado ou tratado de maneira incompleta. Por outro lado, o paciente deve ser encorajado a enfrentar todas as etapas do processo terapêutico e ser informado sobre o pro-

Quadro 8. Situações clínicas especiais indicativas para estudo cinecoronariográfico
Desconforto torácico sugestivo de angina e com teste de esforço não diagnóstico ou negativo
Hospitalizações repetidas com suspeita de infarto não confirmado por exames habituais
Profissões de risco com sintomas questionáveis, porém com testes suspeitos ou positivos
Estenose aórtica ou cardiomiopatia hipertrófica cuja dor torácica pode ser originada por DAC
Candidatos à cirurgia valvar. Masculino > 45 e feminino > 55 anos, com ou sem evidências de DAC
Portadores de insuficiência cardíaca e/ou arritmia ventricular com teste de isquemia positivo
Suspeita de espasmo coronário ou outras causas não ateroscleróticas de isquemia miocárdica. P. ex., doença de Kawasaki, anomalias ou afilamentos das artérias coronárias

gresso da terapêutica. Um programa de reabilitação física planejada pode estimular os pacientes a perder peso, melhorar a tolerância aos exercícios e controlar os fatores de risco com maior intensidade. A redução do colesterol sérico com dieta e fármacos promove benefícios inequívocos em pacientes hipercolesterolêmicos.

Como já citado, a prática de atividade física reduz a demanda miocárdica de O_2 e aumenta a capacidade física ao esforço, melhorando a classe funcional dos pacientes com DAC. Sob supervisão médica, o exercício físico é seguro e benéfico, sobretudo caminhadas, objetivando um mínimo de 30 minutos de 3 a 4 dias por semana (ideal diariamente). O diabetes melito, como fator acelerador do processo aterosclerótico, deve ser controlado com rigor, com medidas dietéticas e farmacológicas, com intuito de manter uma glicemia próxima dos valores normais, de tal modo que a dosagem sérica de hemoglobina glicada fique abaixo de 7%.

O tabagismo deve ser fortemente desencorajado, através de tratamento psicológico e, se necessário, medicamentoso, com reposição de nicotina e uso de bupropiona, em programas formais de tratamento do tabagismo. O cigarro é responsável pelo agravamento da angina, não só pela progressão da aterosclerose, mas principalmente pelo aumento da demanda de O_2, pela redução do fluxo coronário. Pacientes tabagistas com DAC angiograficamente documentada têm maior mortalidade e maior probabilidade de morte súbita[26].

Controle do risco em mulheres

As mulheres têm mais dificuldades em abandonar o tabagismo do que os homens, e o diabetes melito tem incidência maior nas mulheres com diagnóstico de DAC e agrava os efeitos danosos do tabagismo, além da hipertensão e da dislipidemia. O cateterismo cardíaco e a revascularização cirúrgica do miocárdio são indicados de maneira mais parcimoniosa nas mulheres do que nos homens, retardando com isto o diagnóstico mais precoce da enfermidade coronária. Além disso, ainda que muitos estudos clínicos não tenham, até o momento, retratado adequadamente a comparação entre gêneros, há evidências de que, quando são aplicados de maneira apropriada, a redução do colesterol, o uso de betabloqueadores após o infarto do miocárdio, e a revascularização do miocárdio, os benefícios das intervenções são semelhantes para ambos os gêneros.

Terapia medicamentosa

Entre as modalidades utilizadas de tratamento farmacológico, nos pacientes portadores de DAC com função ventricular esquerda preservada, há fármacos que de fato reduzem a morbimortalidade e outros que são antianginosos sem demonstração de que modifiquem a evolução dos pacientes. Já nos portadores de disfunção do VE e DAC estável com infarto do miocárdio prévio, os dados são convincentes em demonstrar a redução de mortalidade e de reinfarto com o uso de betabloqueadores e IECA. Assim, dividiremos em duas partes essa seção, conforme o Quadro 9.

Fármacos que modificam a morbimortalidade

Antiagregantes plaquetários

Todos os pacientes portadores de DAC devem receber de 75 a 325 mg por dia de aspirina, caso não apresentem contraindicação ou alergia aos salicilatos. Uma metanálise, com 140.000 pacientes envolvidos em 300 estudos, confirmou o efeito benéfico preventivo da aspirina em homens e mulheres com angina do peito, infarto prévio ou AVC, e após cirurgia de revascularização do miocárdio[27]. Pacientes que não possam receber aspirina devem receber em substituição clopidogrel, ticlopidina ou triflusal. Além dos efeitos antitrombóticos da aspirina, talvez seu benefício também se dê através dos seus efeitos anti-inflamatórios, propriedade não compartilhada com os demais antiagregantes. A aspirina reduz a chance de infarto agudo do miocárdio em pacientes saudáveis portadores de nível elevado de proteína C-reativa. Aspirina também melhora a função endotelial em portadores de DAC, presumivelmente pelo bloqueio da liberação de fatores constritores dependentes do endotélio, através da ação sobre a cicloxigenase.

Inibidores da enzima HMG-CoA redutase (estatinas)

Estudos de pacientes portadores de dislipidemia, porém sem evidência clínica de DAC já mostravam, na década passada, que o uso das estatinas para redução do colesterol plasmático era benéfico quanto se avaliava eventos e mortalidade cardiovascular. Posteriormente, estudos de prevenção secundária também mostraram importante benefício com uso das estatinas, quanto à mortalidade cardiovascular, acidente vascular cerebral e

Quadro 9. Medicamentos na DAC estável conforme efeitos em desfechos e em angina
Controlam sintomas
Betabloqueadores
Antagonistas do cálcio
Trimetazidina
Ivabradina
Nicorandil
Ranolazina
Nitratos
Previnem eventos cardiovasculares
Estatinas
Antiagregantes plaquetários (aspirina/clopidogrel)
Betabloqueadores (após infarto ou com disfunção de VE)
Inibidores da enzima conversora (IECA) (especialmente com disfunção de VE)
Ivabradina (infarto não fatal para FC > 70)

eventos cardiovasculares maiores. O mesmo vale para os pacientes com DAC estabelecida. Todos pacientes portadores de DAC documentada devem receber estatinas[28]. Por segurança, é contraindicado o uso das estatinas nos portadores de lesão hepática ativa. De fato, estudos recentes têm mostrado, que, quanto menor o nível sérico de LDL-colesterol, menor é a incidência de eventos cardiovasculares. Desta forma, nos pacientes de muito alto risco, preconizasse- alcançar níveis de LDL-colesterol abaixo de 70 mg/dL[29].

Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)

Esses não são medicamentos antianginosos. No entanto, seus efeitos inesperados na redução de eventos cardiovasculares em portadores de DAC, sobretudo nos diabéticos, transformaram os IECA em medicamentos fundamentais no arsenal terapêutico dos pacientes portadores de DAC. Estudos recentes em pacientes sobreviventes de infarto do miocárdio e portadores de disfunção sistólica de VE, de causa isquêmica ou não, mostraram redução importante de infarto, angina instável e necessidade de procedimentos de revascularização. Considerando os estudos mais recentes, reduzem a incidência de infarto do miocárdio da ordem de 21% e de angina instável de 15%. Estudo publicado com mais de 13.000 pacientes mostrou redução de eventos cardiovasculares maiores da ordem de 20% com uso de perindopril[30] em pacientes portadores de DAC estável, considerados de baixo risco, num acompanhamento de 8 anos, resultado não reproduzido em outros estudos. A recomendação atual é a utilização dos IECA nos pacientes com DAC e diabetes e/ou disfunção sistólica de VE[31]. Os potenciais efeitos benéficos dos IECA incluem redução na hipertrofia miocárdica de VE, redução na hipertrofia vascular, desaceleração do processo aterosclerótico, menor chance de rotura de placas ateroscleróticas, redução na atividade simpática e melhora da relação demanda/oferta de O_2 ao miocárdio.

No Quadro 10, estão representados os fármacos comumente utilizados para o controle da angina de peito.

Quadro 10. Medicamentos antianginosos por classes, suas doses, efeitos colaterais e precauções

Classe e fármacos	Dose	Efeitos colaterais	Precauções/observações
Nitratos			
Propatilnitrato	20-30 mg ao dia (sublingual somente)	Hipotensão, vertigens, palpitações, cefaleia	Contraindica o uso de inibidores da fosfodiesterase-5 Taquifilaxia com formulação oral de uso crônico
Dinitrato de isossorbida	40-120 mg ao dia via oral		
Monitrato de isossorbida	40-120 mg ao dia via oral		
Nitroglicerina transdérmica	0,4-0,6 mg por 12-14 h		
Betabloqueadores			
Propranolol	40-240 mg ao dia	Fadiga, vertigem, dispneia, fraqueza muscular, disfunção erétil	Evitar na doença pulmonar obstrutiva crônica, doenças sintomáticas do sistema de condução cardíaco e insuficiência vascular periférica
Atenolol	25-100 mg ao dia		
Metoprolol	50-200 mg ao dia		
Bisoprolol	5-20 mg ao dia		
Carvedilol	6,25-50 mg ao dia		
Antagonistas de canal de cálcio			
Nifedipina	30-60 mg ao dia	Edema, rubor facial, vertigem e constipação (verapamil)	Insuficiência cardíaca, bloqueios AV e hipotensão (diltiazem e verapamil)
Anlodipina	2,5-10 mg ao dia		
Diltiazem	90-480 mg ao dia		
Verapamil	80-240 mg ao dia		
Bloqueio metabólico (ácidos graxos)			
Trimetazidina	70 mg ao dia	Dispepsia	Ajuste de dose na insuficiência renal grave
Bloqueio do canal F			
Ivabradina	10 a 15 mg ao dia	Fosfenos e distúrbios gastrintestinais	Cuidados com FC abaixo de 50; e associação com amiodarona
Bloqueio dos canais de sódio			
Ranolazina	750-1.500 mg ao dia	Tonturas, cefaleia, anorexia	Ajuste de dose na insuficiência renal grave
Ativador dos canais de potássio			
Nicorandil	20-40 mg ao dia	Tonturas, cefaleia, vômitos e hipotensão	Hipotensão, IC com hipovolemia, contraindica uso de inibidores da fosfodiesterase-5

Betabloqueadores

Não há estudos com esses fármacos que foram feitos em pacientes crônicos e estáveis para avaliar morbimortalidade. Os estudos são os feitos após infarto agudo do miocárdio, nas décadas de 1970-1980, e cujos resultados mostram benefícios quanto a mortes. Esses estudos foram feitos em outra época de tratamento, sem o uso de fármacos atuais. Mas servem de base para a redução de mortes, principalmente nos primeiros meses após o evento agudo. No mais recente deles, o estudo COMMIT[32], o metoprolol succinato mostrou uma pequena redução de mortes, de 7,6 para 7,6%. No acompanhamento de pacientes crônicos leva-se em consideração esses estudos, motivo pelo qual se mantêm o betabloqueador como protetor.

Ivabradina

A ivabradina é um inibidor específico da corrente I_f no nó sinusal[33]. Como resultado, é um fármaco exclusivamente redutor da frequência cardíaca, sem afetar os níveis pressóricos, a contratilidade miocárdica, a condução intracardíaca e a repolarização ventricular. Seu efeito ocorre ao esforço e no repouso. Em estudos de não inferioridade, sua eficácia antianginosa foi semelhante ao atenolol e à amlodipina[34].

No estudo BEAUTIFUL[35] demonstrou-se que a ivabradina reduz a ocorrência de infarto e necessidade de revascularização em um subgrupo de pacientes, aqueles com DAC associada à disfunção ventricular e com frequência cardíaca em repouso igual ou superior a 70 bpm; porém, na população geral do estudo, incluindo indivíduos com menor frequência cardíaca em repouso e de até 60 bpm, não houve redução da ocorrência do desfecho primário, que era morte cardiovascular, admissão hospitalar por infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca.

Pode ser utilizada como alternativa em pacientes que não toleram betabloqueadores, naqueles com diabetes, pois não interfere no metabolismo da glicose, e também associado a betabloqueador. O principal efeito colateral é uma alteração visual, chamada de fosfenos que são sensações de brilhos luminosos especialmente ao sair de ambiente escuro para claro, e reversíveis na maioria das vezes ao longo do tempo ou com a suspensão do uso do fármaco.

Fármacos antianginosos

Nitratos

Os nitratos constituem o grupo de fármacos há mais tempo utilizado no tratamento da angina do peito. São eficazes no controle da dor anginosa, pois agem, tanto na oferta quanto no consumo de O_2. Causam aumento da oferta de O_2 ao miocárdio através da redistribuição de fluxo coronário, desviando o fluxo das áreas normais para aquelas onde há redução do suprimento sanguíneo, através dos efeitos vasodilatadores pela maior oferta de óxido nítrico ao endotélio vascular. Também estão relacionados à melhora de fluxo sanguíneo pelos vasos colaterais. A redução do consumo miocárdico de O_2 se dá por meio do efeito venodilatador, sua consequente redução na pré-carga, diminuição do volume diastólico final do VE e queda na tensão da parede ventricular – este mecanismo também explicaria a melhora do fluxo em regiões subendocárdicas, mais sujeitas à isquemia. Há uma série de preparações à base de nitrato no mercado, podendo ser utilizados pelas vias oral, sublingual, endovenosa e transdérmica. No portador de DAC estável, o nitrato é indicado para tratar os episódios de angina. O ideal é só utilizá-los no período em que a chance de ocorrer eventos anginosos seja maior, como forma de evitar o fenômeno de tolerância. Os efeitos adversos dos nitratos são comuns, e incluem cefaleia, rubor facial e hipotensão, de rápida reversão após a suspensão do medicamento. Assim, o uso do nitrato sublingual ou *spray* é o mais indicado para prevenir uma crise anginosa. Os efeitos adversos dos nitratos são comuns, e incluem cefaleia, rubor facial e hipotensão, de rápida reversão após a suspensão do medicamento. Isto se deve não só pela tolerância que acontece em longo prazo (além de cinco dias). Mesmo com o uso de nitrato oral de forma assimétrica, acontece inclusive piora da reatividade do endotélio, inclusive com rebotes e vários eventos isquêmicos ao longo do período livre de nitrato[39]. Em longo prazo, os nitratos podem não trazer benefício e podem piorar a função endotelial. Talvez, especificamente o pentaeritriltetranitrato possa ter efeito melhor e sem os efeitos adversos maléficos dos outros nitratos para uso em longo prazo, sendo o único que foi avaliado em longo prazo (12 semanas) em estudo no qual somente pacientes com ao menos dois episódios de angina por semana obtiveram benefício em termos de angina e melhora ao exercício, o que não se observou em outros. Assim, o uso de nitrato oral ou transdérmico, só encontra respaldo para seu uso na angina refratária[36].

Betabloqueadores

O valor desses fármacos no controle da angina e na redução de recorrência de infarto e morte nos sobreviventes de infarto agudo do miocárdio já está bem estabelecido, porém, não se sabe se há efeito na incidência de infarto ou mortes nos portadores de DAC estável. Não há razões para acreditar que os efeitos benéficos citados no início não se estendam a todos portadores de DAC, sendo indicado o uso desses fármacos nos pacientes com angina, desde que não haja contraindicações. Também se mostraram benéficos, com redução importante de mortalidade, nos portadores de disfunção de VE. Além disso, são anti-hipertensivos e antiarrítmicos. Por todas as características citadas, são fármacos fundamentais no tratamento da angina do peito. Os betabloqueadores agem reduzindo o consumo miocárdico de O_2 através da redução na frequência cardíaca, redução na pressão arterial e redução na contratilidade. Também aumentam a oferta de O_2 devido ao aumento do período diastólico. São necessárias 48 horas para se atingir os efeitos antianginosos. A eficácia é determinada pela redução da frequência cardíaca e melhora da classe funcional (CCS). Deve ser utilizado com cautela em portadores de doença do nó sinusal ou do nó AV, pacientes asmáticos ou com doença pulmonar obstrutiva crônica, com insuficiência vascular

periférica e diabéticos em uso de insulina. Está contraindicado em caso de broncoespasmo, doença sintomática do sistema de condução cardíaco e em pacientes com insuficiência cardíaca classe funcional IV (NYHA), ainda não compensados. Pacientes em uso de betabloqueadores podem se apresentar com fadiga sem causa aparente, depressão e disfunção erétil. A interrupção abrupta do uso de betabloqueadores deve ser evitada, devido ao efeito "rebote", marcado por retorno abrupto da atividade adrenérgica diante de um quadro coronário obstrutivo que talvez esteja mais comprometido após a instituição do tratamento, levando a angina do peito e mesmo a infarto agudo do miocárdio.

Antagonistas dos canais de cálcio

Constituem um grupo heterogêneo de fármacos que agem na musculatura lisa vascular e no miocárdio através do bloqueio dos canais lentos de cálcio. Exercem seu efeito antianginoso através de dois mecanismos: redução na demanda miocárdica de O_2 e aumento na oferta. As três principais classes são as dihidropiridinas (nifedipina e anlodipino são os exemplos principais), fenilalquilaminas (verapamil) e benzotiazepinas (diltiazem). Agem, em maior ou menor grau, tanto na redução da contratilidade miocárdica e da frequência cardíaca, quanto na vasodilatação coronária, e na redução da pós-carga pelo efeito vasodilatador periférico. Enquanto as di-hidropiridinas têm maior efeito na redução da pós-carga, as fenilalquilaminas e as benzotiazepinas são predominantemente crono e inotrópicos negativos. Devido ao potente efeito vasodilatador das di-hidropiridinas, sobretudo da nifedipina de ação rápida, pode ocorrer queda acentuada da pressão arterial e taquicardia reflexa, com piora da angina. Quando associados a um betabloqueador, porém, constituem excelente opção de terapia antianginosa, devendo ser utilizados, preferencialmente, aqueles de longa duração. Têm como principais efeitos adversos a hipotensão postural (devem ser usados com cautela em idosos), rubor facial e edema de membros inferiores. As di-hidropiridinas não devem ser utilizadas em caso de estenose aórtica grave. Já o verapamil exerce seu efeito através da dilatação de vasos de resistência, coronários e periféricos, além de reduzir a condução AV pelo bloqueio do influxo de cálcio nas células miocárdicas especializadas do sistema de condução. Deve ser usado com cautela quando associado ao betabloqueador. Pelo seu efeito inotrópico negativo, pode precipitar insuficiência cardíaca congestiva em pacientes com disfunção sistólica de VE. Está contraindicado em portadores de doença do nó sinusal, distúrbios preexistentes da condução AV e suspeita de intoxicação digitálica e por quinidina. O diltiazem exibe propriedades intermediárias entre as di-hidropiridinas e o verapamil, sendo menos potente vasodilatador que as primeiras e menos potente cardiodepressor que o último – estas características lhe conferem excelente padrão de aceitabilidade. Porém também devem ser usados com cautela em pacientes com disfunção sistólica de VE e evitados nos portadores de doença do sistema de condução cardíaco. Pacientes com limiar anginoso não fixo (no qual o componente de vasoespasmo exerce papel importante) e angina de Prinzmetal (ou variável) devem utilizar os antagonistas do cálcio como droga antianginosa, caso não apresentem contraindicação para tal uso.

Trimetazidina

Há uma classe de fármacos antianginosas que exercem seu efeito independentemente da frequência cardíaca, contratilidade ou pressão arterial, que são os chamadas fármacos de ação metabólica, cujo único representante comercialmente disponível no Brasil é a trimetazidina. Diante do estímulo isquêmico, o cardiomiócito reverte o processo de oxidação da glicose para oxidação de ácidos graxos, uma vez que o aporte de oxigênio está diminuído. A trimetazidina, através da inibição da enzima 3-cetoacil coenzima A tiolase, favorece a via da oxidação glicolítica, que por sua vez apresenta eficácia energética superior à oxidação de ácidos graxos quanto à geração de ATPs. Sua eficácia clínica foi comprovada em estudos como monoterapia ou terapia combinada a betabloqueador, com resultados equivalentes aos nitratos, antagonistas de cálcio e betabloqueadores, quanto à tolerância ao exercício e sempre superiores ao placebo[37]. Apresenta excelente tolerabilidade, tendo como único e raro efeito colateral, a dispepsia (dor epigástrica tipo queimação). Não há estudos que evidenciem seu efeito positivo sobre mortalidade e eventos cardiovasculares maiores.

Ivabradina

No tratamento da angina do peito a ivabradina foi comparada e se mostrou tão eficaz quanto o anlodipino e o atenolol na melhora da angina e da capacidade de caminhar na esteira, bem como também trouxe melhora quando foi associada ao betabloqueador[38,39].

Nicorandil

É um derivado da nicotinamida, com duplo mecanismo de ação. Ele é um ativador do canal de potássio e também compartilha a ação de relaxamento da musculatura lisa com os nitratos, causando vasodilatação e redução da pré-carga. Esta droga também reduz a pós-carga e promove a expressão da NO-sintetase do endotélio.

Estudos demonstram melhora na tolerância ao exercício, bem como aumento no tempo para início das alterações eletrocardiográficas durante o teste ergométrico. Um estudo[40] mostrou redução dos eventos combinados – hospitalizações por angina, ocorrência de infarto e da mortalidade cardiovascular, sem efeitos sobre os eventos morte e infarto isoladamente.

Ranolazina

É um derivado da piperazina[41]. Semelhante à trimetazidina, também protege da isquemia através do aumento do metabolismo da glicose em relação aos ácidos graxos. Porém, seu maior efeito parece ser a inibição da corrente tardia de sódio. Esta corrente é ativada em situa-

ção de isquemia, levando a uma sobrecarga de cálcio intracelular no tecido isquêmico e consequente redução da complacência, compressão dos capilares e aumento da rigidez da parede ventricular. Desta forma, a inibição desta corrente pela ranolazina, durante o insulto isquêmico, melhora a função miocárdica. Sua eficácia antianginosa foi demonstrada com o seu uso em monoterapia, bem como em associação com outros fármacos anti-isquêmicos. Há incremento na tolerância ao exercício, redução do número de episódios isquêmicos e redução do consumo de nitratos. A metabolização desta droga ocorre no fígado (citocromo CYP3A4), motivo pelo qual se recomenda cautela com potenciais interações medicamentosas (sinvastatina, digoxina, diltiazem, verapamil, entre outros). Também pode ocorrer aumento do intervalo QT. Semelhantemente à trimetazidina, a ranolazina não reduz as principais complicações cardiovasculares.

Controle da angina com insuficiência cardíaca

A insuficiência ventricular esquerda pode ocorrer durante um episódio de angina e pode ser controlada pelo uso de nitratos. A insuficiência cardíaca congestiva crônica, pode determinar maior tensão da parede ventricular e aumentar o consumo de oxigênio. O tratamento desta condição pode ser feito com IECA, diuréticos, digitálicos e betabloqueadores, especialmente o carvedilol (vide o Capítulo 17). A angina noturna pode ser aliviada, frequentemente, pelo tratamento da insuficiência cardíaca todavia, não há relatos seguros sobre os reais benefícios deste tratamento na resolução do processo. Os nitratos são úteis e podem melhorar simultaneamente os aspectos hemodinâmicos e também os sintomas da insuficiência cardíaca por meio de vasodilatação, diminuindo assim a pré-carga por mobilização da volemia. A combinação de angina de peito e insuficiência cardíaca, quase sempre indica um mau prognóstico e exige considerações urgentes para se estabelecer um diagnóstico anatômico e possíveis intervenções coronárias.

Revascularização miocárdica

Embora o controle dos pacientes com doença arterial coronária deva ser feito permanentemente, muitos pacientes experimentam melhora substancial dos sintomas e também aumento da sobrevivência após a intervenção cirúrgica ou por angioplastia. Esta melhora é mais observada em determinados subgrupos de pacientes descritos a seguir. Elas podem ser empregadas em conjunto e não substituem, entretanto, a necessidade contínua de modificações dos fatores de riscos.

Intervenção coronária percutânea

A intervenção coronária percutânea (PCI), também conhecida como angioplastia coronária através do uso de balão, com ou sem a introdução de próteses (*stents*), é um método terapêutico amplamente utilizado para revascularizar o miocárdio isquêmico, em pacientes com estenoses coronárias. Embora os pacientes com estenoses no tronco da artéria coronária esquerda e/ou lesões em três vasos e com algum grau de disfunção ventricular tenham melhor benefício com a intervenção cirúrgica, o procedimento via cateter é amplamente empregado, também com sucesso nestes pacientes. A indicação clínica mais comum para PCI é a angina do peito estável ou não, acompanhada de evidências de isquemia miocárdica. A intervenção por cateter é mais eficaz no alívio dos sintomas do que o tratamento clínico. O valor deste procedimento na prevenção ocorrência de morte por causas cardíacas ainda não está completamente estabelecido em determinados subgrupos de pacientes. Por causa disso este procedimento não está indicado para pacientes com poucos sintomas ou assintomáticos. A PCI pode estar indicada para pacientes com estenoses nas artérias coronárias nativas ou então nos enxertos coronários arteriais ou venosos, produtos das intervenções cirúrgicas nas artérias coronárias. Esta é uma indicação importante para pacientes sintomáticos cuja reoperação pode resultar em complicações importantes ou risco de morte. A PCI também pode ser indicada em pacientes com oclusão recente ou tardia de uma artéria coronária; contudo, seu sucesso é menor nessa circunstância. Há que se ter em mente, que as estenoses coronárias são localizadas e simétricas, procedimentos em dois ou três vasos podem ser feitos em sequência. Todavia, pacientes com idade avançada, estenoses com trombos, disfunção ventricular esquerda, estenose em artéria com grande área de irrigação, estenoses longas, e placas calcificadas têm maior probabilidade de complicações. As principais complicações são causadas, geralmente, por dissecção ou trombose com oclusão do vaso. Em hospitais com pessoal experiente os riscos de morte são baixos e, a cirurgia emergencial menor do que 0,5% e com ocorrência de infarto menor do que 2%. E em relação à eficácia, o sucesso primário, qual seja a dilatação adequada da artéria, com aumento do diâmetro luminal que alcance estenose menor que 50%, e alívio dos sintomas anginosos, é conseguido em aproximadamente 95% dos pacientes. No caso de reestenose, os sintomas anginosos reaparecerão, em geral dentro de 6 meses ,em aproximadamente 25% do pacientes. A recorrência dos sintomas e a reestenose são mais frequentes nos pacientes diabéticos, nas dilatações incompletas das artérias, envolvimento da artéria descendente anterior e trombose arterial. As dilatações de artérias obstruídas e de enxertos com estenoses, exibem alto índice de reoclusão. Quando os pacientes não desenvolvem reestenose ou sintomas anginosos no primeiro ano do procedimento, o prognóstico quanto a sintomas é excelente. A PCI bem-sucedida produz alívio dos sintomas anginosos em mais de 95% dos pacientes e, mostrou ser mais eficiente que a terapêutica clínica por até 2 anos. A PCI bem-sucedida, também permite um retorno precoce ao trabalho e a retomada de uma vida ativa. Entretanto, o benefício econômico[42] se reduz com o passar do tempo, devido à necessidade de acompanhamento clínico, da progressão da doença, da probabilidade de reestenose e da repetição do procedimento.

Cirurgia de revascularização do miocárdio

O procedimento cirúrgico baseia-se, em linhas gerais, na anastomose proximal entre a artéria aorta (provedora de sangue) e distal com a artéria coronária (receptora de sangue) através de um enxerto. A anastomose distal é sempre feita após o local de maior obstrução. A veia safena ou a artéria radial são os enxertos livres mais usados. Outros tipos frequentes de anastomoses são realizados com as artérias mamárias anastomosadas diretamente nas artérias coronárias. As indicações consensuais para revascularizar o miocárdio são as estenoses do tronco da artéria coronária esquerda, o comprometimento de múltiplas artérias e na angina de difícil controle, independentemente da qualidade da função ventricular. Neste particular, quando há comprometimento da função ventricular, a cirurgia confere maior benefício do que outros tipos de tratamento. As indicações para a cirurgia de revascularização do miocárdio são baseadas, geralmente, na presença de angina, de isquemia miocárdica, na anatomia das artérias coronárias e na função ventricular. Todos os pacientes nestas condições podem ser operados e com bons resultados; contudo, o candidato ideal deve ser homem menor que 75 anos, sem outras morbidades, em que o tratamento clínico não foi suficiente para remissão dos sintomas ou para melhorar a qualidade de vida. Por outro lado, pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e/ou disfunção ventricular esquerda com fração de ejeção menor do que 40%, e idade maior do que 75 anos, diabéticos revascularizados previamente, com indicação emergencial, têm risco aumentado de morte, embora tenham benefício quanto à morbimortalidade como uma população.

Ainda que muitas das indicações para revascularizar o miocárdio não sejam consensuais, o procedimento cirúrgico é largamente utilizado em todo o mundo e suas principais características favoráveis e desfavoráveis estão listadas no Quadro 11.

Comparação entre a intervenção percutânea e a revascularização cirúrgica do miocárdio

Algumas considerações são de consenso, quando se compara a evolução dos pacientes submetidos a angioplastia com tratamento cirúrgico. Em estudos de acompanhamentos de 1 a 5 anos, a incidência de morte e infarto não fatal não é significativamente diferente entre os dois grupos, porém a incidência de eventos, incluindo angina e a necessidade de procedimentos de revascularização, foi significativamente mais frequente no grupo ICP[42]. Quando se trata de pacientes com disfunção de VE, a sobrevida é maior no grupo operado, provavelmente pela capacidade da cirurgia de promover a revascularização completa em maior número de pacientes. Com utilização da ICP, consegue-se revascularização completa em 25% a 50% dos pacientes com lesão coronária biarterial, e somente 10 a 25% nos triarteriais. Em relação aos estudos comparando pacientes com doença multiarterial, submetidos a angioplastia ou cirurgia, deve-se ter em mente uma série de fatores. A maioria não utilizou medidas hoje sabidamente eficazes no grupo ICP, como uso de *stents* e novos antiagregantes plaquetários. Não houve também tratamento intensivo para redução do colesterol plasmático. Muitos dos pacientes envolvidos eram considerados de baixo risco, com doença biarterial e função de VE preservada, ou seja, justamente naqueles onde o tratamento cirúrgico não se mostrou superior ao farmacológico em relação à mortalidade. O estudo *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation* (BARI)[44], envolvendo 1.829 pacientes com doença multiarterial, nos Estados Unidos e Canadá, foi o maior estudo até então que havia comparado angioplastia com cirurgia. Em 5 anos a sobrevida não foi diferente entre os dois grupos, assim como a incidência de infarto Q do miocárdio. Um achado importante do BARI foi uma mortalidade significativamente maior nos pacientes diabéticos submetidos à ACP em relação ao grupo CRM (respectivamente 34,5 e 19,4%, p = 0,003). E já em 2007 o estudo MASS II[45], em nosso meio, além de comparar os dois métodos, em grupos de pacientes randomizados, também tinha um grupo em tratamento exclusivamente clínico, e não possibilitou detectar diferenças de mortalidade entre os três tratamentos em 5 anos de acompanhamento, embora com amostra não muito grande, pouco mais de 650 pacientes sendo 217 em cada grupo de tratamento. Por outro lado, este estudo mostrou diferenças a favor do tratamento cirúrgico, quando se considera o somatório de morte, infarto não fatal e necessidade de revascularização (21,2% nos pacientes operados, 32,7% nos submetidos à angioplastia com ou sem *stent*, e 36% com tratamento médico isolado [p = 0,0026]). De uma forma geral a cirurgia proporciona uma melhora maior da classe funcional da angina, o que parece ser proporcional a uma revascularização mais completa nos pacientes multiarteriais. A despeito de um maior custo inicial do procedimento cirúr-

Quadro 11. Principais características prognósticas da cirurgia de revascularização

Favoráveis	Desfavoráveis
Relativamente segura, mortalidade < 1%	Mortalidade perioperatória aumentada em idosos e com comorbidades
Remissão dos sintomas em 90% dos casos	Reincidência dos sintomas após 3 anos em 25%, porém raramente é grave
Reduz a mortalidade nas lesões do tronco, em triarteriais, e com disfunção do VE	Parece não reduzir a ocorrência de IAM
	Obstrução dos enxertos perioperatórios
Melhora a qualidade de vida	Progressão da doença nos enxertos

gico, após 3 a 5 anos, o custo da angioplastia se equipara ao da cirurgia, pelos procedimentos subsequentes no grupo ICP. Como já citado anteriormente, metanálise incluindo treze estudos controlados[42] comparando ICP com cirurgia de RM e com o envolvimento de 7.964 pacientes, com acompanhamento de até 8 anos, mostrou alguns resultados interessantes. Não houve diferenças significativas em relação à mortalidade geral, mortalidade cardíaca e infarto não fatal entre os dois grupos, exceto em 5 anos quando houve 2% de diferença (significativa) no risco, beneficiando o grupo cirúrgico. Aos 8 anos este benefício não foi observado (há um menor número de estudos disponíveis com este período de acompanhamento). O risco de procedimentos adicionais de revascularização (ICP ou RM) foi maior em todos os momentos no grupo angioplastia. A tendência, não significativa, de menor mortalidade no grupo cirúrgico quando comparado com o da angioplastia nos estudos que não utilizaram *stents*, se perde quando é realizada uma subanálise incluindo apenas dois estudos que os utilizaram. Inclusive com redução significativa da incidência de infarto não fatal no grupo ICP com *stent* em relação ao grupo cirúrgico (mantendo no primeiro maior número de intervenções). Para o subgrupo de pacientes multiarteriais houve redução significativa do risco de morte com a cirurgia em 5 e 8 anos. Para o importante subgrupo de diabéticos, houve redução de 8,6% na mortalidade por todas as causas no grupo cirúrgico em 4 anos, porém este benefício se perdeu na análise de 6,5 anos. Nos pacientes com diabetes e doença em dois ou três vasos, a cirurgia proporcionou melhores resultados e sobrevivência significativamente maiores do que a ICP. Além disso, a recorrência de angina e de re-estenose com necessidade de nova revascularização, acontece com frequência muito mais elevada no grupo angioplastia. Desta forma e baseado nos estudos e em dados de observações, recomenda-se que os pacientes com angina de difícil controle clínico e com doença em múltiplos vasos principalmente se diabéticos, sejam considerados sempre para a revascularização cirúrgica. Pacientes com doença em um ou dois vasos com função ventricular global normal ou discretamente comprometida, e com lesões anatômicas adequadas são recomendados, em principio, para a ICP. Por outro lado, pacientes com doença em dois ou três vasos e função ventricular esquerda comprometida (fração de ejeção < 45%) com diabetes ou com doença no tronco principal ou outras lesões impróprias para procedimentos baseados em cateteres devem ser consideradas para revascularização cirúrgica como primeira opção. Nos últimos 4 anos foi muito grande a contribuição de estudos comparativos entre intervenções e tratamento clínico, trazendo-nos boa base para que se possa decidir um pouco melhor, quando e como indicar revascularização miocárdica. Os dez anos de evolução do estudo MASS[46] confirmam o fato de que é válido iniciar a terapêutica em multiarteriais até com o tratamento clínico, mas voltaram a confirmar a superioridade da cirurgia em eventos combinados, morte, acidente vascular cerebral e síndrome isquêmica aguda, necessitando de internação e procedimento. Já no estudo COURAGE[47] se comparou ACP com tratamento clínico em pacientes multiarteriais, para os quais seus cardiologistas não consideraram ser obrigatório revascularizar; e em acompanhamento de 5 anos não houve diferenças de eventos, exceto naqueles com área isquêmica igual ou maior do que 10%[48], muito embora em análise multivariada essa diferença se perca.

Como já descrito acima, desde o primeiro estudo BARI[44] que se considera ideal para os diabéticos a CRM em relação à ACP, todavia, o estudo BARI-2D[49] trouxe dúvidas quanto a essa questão. Em seu desenho havia a possibilidade de o paciente poder ser considerado para ACP com *stents* revestidos ou CRM e, em seguida, era randomizado para este tratamento escolhido ou só tratamento médico. O resultado não mostrou diferenças que favorecessem a revascularização em relação ao tratamento médico em termos de eventos e morte, exceto em diabéticos dependentes de insulina, para os quais a CRM teve menos morte no acompanhamento de 5 anos. Dúvida esta que se clareou com o estudo FREEDOM[50]. Neste estudo em pacientes multiarteriais, comparou-se a CRM com a ACP utilizando-se os melhores *stents* revestidos disponíveis, e então ficou evidente o maior benefício da CRM sobre a ICP quanto a eventos e morte por qualquer causa (Figura 12). E o estudo de custo-efetividade também revelou um menor custo da cirurgia em longo prazo em relação à ICP, a despeito de um custo inicial maior[51]. Em que pese um benefício discreto da CRM sobre a ICP quanto à qualidade de vida avaliada no segundo ano de acompanhamento deste mesmo estudo[52]. Por fim, o estudo SYNTAX[53] testou a hipótese de que pacientes com lesão de tronco de coronária esquerda e multiarteriais poderiam ser tratados tanto com CRM quanto com ICP. O resultado mostrou que não são tratamentos iguais, embora a diferença de mortalidade não tenha atingido diferença estatística, foi grande a tendência para menor mortalidade com a cirurgia no acompanhamento de 1 ano. Mas com a extensão do acompanhamento para 5 anos do estudo SYNTAX[54] ficou evidente o benefício da CRM especialmente com a utilização do escore syntax, pré-especificado no início do estudo, e que deixou evidente o maior benefício da CRM em pacientes com syntax-escore moderado e alto. Desta forma, somente naqueles com score mais baixo pode-se considerar a opção de ICP, especialmente quando o risco cirúrgico for alto e mais especificamente para lesões isoladas de tronco de coronária esquerda (Quadro 12).

Considerações finais

Uma doença que evolui silenciosamente por muito tempo, com fatores de risco também sem se manifestarem, é a maior causa de mortes na maioria dos países, e no nosso também. Ela necessita, para ser revelada, de uma procura ativa por meio de métodos diagnósticos e que depende, bastante, do modo de vida da nossa população.

Quadro 12. Comparação entre os procedimentos de revascularização miocárdica

Procedimento	Vantagens	Desvantagens
Intervenção coronária percutânea	Menos invasivo Menor tempo hospitalar Menor custo inicial Facilidade de reintervenção Eficaz no alívio dos sintomas	Limitado a subgrupos específicos Alta incidência de reestenoses Alta incidência de revascularização incompleta Ineficaz na presença de disfunção ventricular esquerda Pior resultado nos diabéticos multiarteriais
Cirurgia de revascularização miocárdica	Eficaz no alívio dos sintomas Alto índice de revascularização completa Maior sobrevivência naqueles com lesões multiarteriais e de tronco da coronária esquerda Melhor resultado em diabéticos multiarteriais	Alto custo inicial Risco aumentado de complicações pós-operatórias Possibilidade de oclusão do enxerto Risco de reoperações/hemorragia Morbidade e mortalidade de cirurgia de grande porte

É importante saber da sua existência e que muitos indivíduos irão se apresentar com quadro agudo, especialmente em emergências, com sintomas em tórax, com alto risco de falecerem. Para essa doença, os principais indicadores prognósticos dos pacientes são o número e o local do comprometimento arterial, a área de miocárdio em risco e o estado funcional do VE.

A angina de peito de início recente ou de difícil controle medicamentoso, ou que vem acompanhada de sintomas de insuficiência cardíaca, indica risco aumentado de eventos coronários.

Sinais eletrocardiográficos fortemente indicadores de isquemia, durante esforço, com a presença de infradesnivelamento do segmento ST $\geq 0{,}1$ mV logo no inicio do teste, ou infradesnivelamento do segmento ST $> 0{,}2$ mV em qualquer estágio do teste, são indicativos de risco aumentado para a ocorrência de eventos. Além disso, após o término do exame, quando o infradesnivelamento persiste por mais de 5 minutos e é acompanhado por queda da pressão sistólica, indica maior gravidade da condição.

No cateterismo cardíaco, a presença de aumento na pressão diastólica final do VE e no volume ventricular, com fração de ejeção reduzida, é sinal de mau prognóstico. Inversamente, mesmo diante de sintomas anginosos, porém com função ventricular preservada, o prognóstico é melhor. Contudo, a presença de estenoses críticas em um, dois ou três vasos e que envolve o ramo descendente anterior, pode determinar mortalidade após 5 anos de 2, 8 e 11%, respectivamente. Além disso, estenose crítica localizada no tronco da coronária esquerda, está associada a uma mortalidade de 15% ao ano.

Em suma, com qualquer grau de obstrução coronária, a mortalidade está aumentada quando a função ventricular esquerda está comprometida, sendo o prognóstico influenciado pela área miocárdica sob risco.

Referências bibliográficas

1. Herrick JB. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. J Am Med Assoc. 1912; 59:2015-19.
2. Lotufo PA, Fernandes TG, Bando DH, Alencar AP, Benseñor IM. Income and heart disease mortality trends in Sao Paulo, Brazil, 1996 to 2010. Int J Cardiol. 2013;167:2820-3.
3. Mansur Ade P, Lopes AI, Favarato D, Avakian SD, César LA, Ramires JA. Epidemiologic transition in mortality rate from circulatory diseases in Brazil. Arq Bras Cardiol. 2009;93:506-10.
4. Mansur AP, Souza MFM, Timermann A, Ramires JAF. Trends of the risk of death due to circulatory, cerebrovascular, and ischemic heart diseases in 11 brazilian capitals from 1980 to 1998. Arq Bras Cardiol. 2002;79:277-84.
5. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics: 2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2012;125:188-97.
6. Ducimetiere P, Ruidavets JB, Montaye M, Haas B, Yarnell J; PRIME Study Group. Five-year incidence of angina pectoris and other forms of coronary heart disease in healthy men aged 50-59 in France and Northern Ireland: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) Study. Int J Epidemiol. 2001;30:1057-62.
7. Forouzanfar MH, Moran AE, Flaxman AD, Roth G, Mensah GA, Ezzati M, et al. Assessing the global burden of ischemic heart disease, part 2: analytic methods and estimates of the globalepidemiology of ischemic heart disease in 2010. Glob Heart. 2012;7:331-42.
8. DATASUS, 2011. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?obitocorr/cnv/ obitocorr.def.
9. Ganz P, Hsue PY. Endothelial dysfunction in coronary heart disease is more than a systemic process. Eur Heart J. 2013;27:2025-27.
10. César LAM, Giraldez RR. O endotélio nas síndromes coronárias agudas. In: Luz PL, Laurindo FR, Chagas ACP. Endotélio & doenças cardiovasculares. São Paulo: Atheneu. 2003;193-201.
11. Jones E, Eteiba W, Merz NB. Cardiac syndrome X and microvascular coronary dysfunction. Trends Cardiovasc Med. 2012;22:161-8.
12. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Urabe Y, Takeshita A. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. N Engl J Med. 1993;328:1659-64.
13. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. N Engl J Med. 2007;356:830-40.
14. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, Reis SE, Smith KM, Handberg EM, et al. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia: results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) Study. J Am Coll Cardiol. 2010;55:2825-32.
15. Wang X, Nie SP. The coronary slow flow phenomenon: characteristics, mechanisms and implications. Cardiovasc Diagn Ther. 2011;1:37-43.
16. Hillis LD, Braunwald E. Coronary-artery spasm. N Engl J Med. 1978;13:695-702.
17. Deedwania PC, Carbajal EV. Silent myocardial ischemia during daily life is an independent predictor of mortality in stable angina. Circulation. 1990;81:748-56.
18. Solimene MS, Ramires JAF, Gruppi CJ, Alfieri RG, Oliveira SF, Luz PL, Pileggi F. Prognostic significance of silent myocardial ischemia after a first uncomplicated myocardial infarction. Intern J Cardiol. 1993;38:41-7.
19. Pepine C, Cohn P, Deedwania P, Gibson RS, Handberg E, Hill JA, et al. Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life: the Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). Circulation. 1994;90:762-768.
20. DeVon HA, Ryan CJ, Ochs AL, Shapiro M. Symptoms across the continuum of acute coronary syndromes: differences between women and men Am J Crit Care. 2008;17:14-24.
21. Campeau L. Grading of angina pectoris [letter]. Circulation. 1976;54:522-3.
22. Panza JA, Diodati JG, Callahan TS, Epstein SE, Quyyumi AA. Role of increases in heart rate in determining the occurrence and frequency of myocardial ischemia during daily life in patients with stable coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 1992;5:1092-8.
23. Andrews TC, Fenton T, Toyosaki N, Glasser SP, Young PM, MacCallum G, et al. Subsets of ambulatory myocardial ischemia based on heart rate activity. Circadian distribution and response to anti-ischemic medication. The Angina and Silent Ischemia Study Group (ASIS). Circulation. 1993;88:92-100.
24. Peebles C. The tear in cardiology 2012: imaging, computed tomography, and cardiovascular magnetic resonance. Eur Heart J. 2013;34:310-3.
25. Cullen MW, Pellikka PA. Recent advances in stress echocardiography. Curr Opin Cardiol. 2011;26:379-84.

26. Scrutinio D. The potential of lifestyle changes for improving the clinical outcome of patients with coronary heart disease: mechanisms of benefit and clinical results. Rev Recent Clin Trials. 2010;5:1-13.
27. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. BMJ. 1994;308:81-106.
28. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet. 2005;366:1267-76.
29. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Arq Bras Cardiol. 2013;101(4Supl.3):1-22.
30. The EUROPA Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2003;362:782-8.
31. Al-Mallah MH, Tleyjeh IM, Abdel-Latif AA, Weaver WD. Angiotensin-converting Enzyme inhibitors in coronary artery disease and preserved left ventricular systolic function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Coll Cardiol. 2006;47:1576-83.
32. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, et al.; COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) Collaborative Group. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2005;366:1622-32.
33. Ragueneau I, Laveille C, Jochemsen R, Resplandy G, Funck-Brentano C, Jaillon P. Pharmacokinetic pharmacodynamic modeling of the effects of ivabradine, a direct sinus node inhibitor, on heart rate in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther. 1998;64:192-203.
34. Di Franco A, Sarullo FM, Salerno Y, Figliozzi S, Parrinello R, Di Pasquale P, et al. Beta-blockers and ivabradine in chronic heart failure: from clinical trials to clinical practice. Am J Cardiovasc Drugs. 2014;14:101-10.
35. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R, et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. Lancet. 2008;372:817-21.
36. Munzel T, Meinertz T, Tebbe U. Efficacy of the long-acting nitrovasodilator pentaerithrityltetranitrate in patients with chronic stable angina pectoris receiving anti-anginal background therapy with beta-blockers: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Eur Heart J. 2013.
37. Marzilli M, Werner WK. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. Coron Artery Dis. 2003;14:171-9.
38. Köster R, Kaehler J, Meinertz T; REDUCTION Study Group. Treatment of stable angina pectoris by ivabradine in every day practice: the REDUCTION study. Am Heart J. 2009;158(4):e51-7.
39. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T; ASSOCIATE Investigators. Effects of ivabradine in patients with stable angina receiving beta-blockers according to baseline heart rate: an analysis of the ASSOCIATE study. Int J Cardiol. 2013;168(2):789-94.
40. Horinaka S. Use of nicorandil in cardiovascular disease and its optimization. Drugs. 2011;71:1105-19.
41. Kloner RA, Hines ME, Geunes-Boyer S. Efficacy and safety of ranolazine in patients with chronic stable angina. Postgrad Med. 2013;125:43-52.
42. Vieira RD, Hueb W, Hlatky M, Favarato D, Rezende PC, Garzillo CL, et al. Cost-effectiveness analysis for surgical, angioplasty, or medical therapeutics for coronary artery disease: 5-year follow-up of medicine, angioplasty, or surgery study (MASS) II trial. Circulation. 2012;126 (Suppl 1):S145-50.
43. Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP, Pauker SG, Salem DN, Wong JB. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one- to eight-year outcomes. J Am Coll Cardiol. 2003; 41:1293-304.
44. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. N Engl J Med. 1996;335:217-25.
45. Hueb WA, Lopes NH, Gersh MB, Soares P, Machado LA, Jatene FB, et al. A randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): multivessel coronary artery disease. Circulation. 2007;115:1082-9.
46. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, Soares PR, Ribeiro EE, Pereira AC, et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. Circulation. 2010;122:949-57.
47. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease (COURAGE) N Engl J Med. 2007;356:1503-16.
48. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) Trial Nuclear Substudy. Circulation. 2008;117:1283-91.
49. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. N Engl J Med. 2009; 360:2503-15.
50. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. N Engl J Med. 2012;367:2375-84.
51. Magnuson EA, Farkouh ME, Fuster V, Wang K, Vilain K, Li H, et al. FREEDOM Trial Investigators. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug eluting stents versus bypass surgery for patients with diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease: results from the FREEDOM trial. Circulation. 2013;127:820-31.
52. Abdallah MS, Wang K, Magnuson EA, Spertus JA, Farkouh ME, Fuster V, et al.; FREEDOM Trial Investigators. Quality of life after PCI vs CABG among patients with diabetes and multivessel coronary artery disease: a randomized clinical trial. JAMA. 2013;310:1581-90.
53. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N Engl J Med. 2009;360:961-72. Erratum in: N Engl J Med. 2013;368:584.
54. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Ståhle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. Lancet. 2013;381:629-38.

21 Procedimentos Coronários Percutâneos

Expedito Eustáquio Ribeiro
Fábio Conejo
Henrique Ribeiro
Pedro A. Lemos

SUMÁRIO

Introdução

A cardiologia intervencionista tem evoluído muito nos últimos anos. Desde o seu advento, em 1977, quando Gruentzig realizou a primeira angioplastia com balão, até os dias atuais, os resultados têm sido cada vez melhores. Isso se deve fundamentalmente aos avanços tecnológicos, garantindo melhora significativa dos materiais, associados a novos medicamentos antiplaquetários e anticoagulantes, que culminaram com altas taxas de sucesso e baixa incidência de complicações. Atualmente, são atingidos índices de sucesso superiores a 95%, com baixas taxas de complicações associadas, o que tem tornado o método importante opção de revascularização miocárdica. Podem se destacar como fatores responsáveis por esse sucesso da intervenção coronária percutânea (ICP) o desenvolvimento dos *stents*, próteses metálicas expansíveis por balão que praticamente eliminaram, durante o procedimento, as complicações decorrentes de oclusões arteriais agudas. Além disso, as complicações hemorrágicas no local da punção arterial também foram drasticamente reduzidas, graças ao desenvolvimento de cateteres-guia de menor perfil e, principalmente, em razão dos progressos na terapêutica antitrombótica adjunta e mais recentemente com o uso do acesso radial. Com isso, hoje situações anatômicas de maior complexidade podem ser abordadas com altos índices de sucesso, pelo uso de fios-guia especiais, além de balões e *stents* de alta flexibilidade.

Em avaliação de nosso banco de dados do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), foram analisados os resultados de 9.938 pacientes submetidos à ICP. Os dados foram separados em três fases: a primeira quando era utilizado apenas o balão na angioplastia, a segunda fase intermediária com o advento dos *stents* convencionais (SC) e a última com os *stents* de nova geração incluindo os *stents* farmacológicos (SF). Os resultados mostram um evidente aumento do sucesso primário do procedimento para patamares de 97%, redução significativa das taxas de oclusão aguda e de cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) de urgência para valores ao redor de 0,7%, com mortalidade global de apenas 2%[1].

Os resultados da ICP foram otimizados de maneira substancial, com a utilização dos *stents* (que praticamente aboliram as complicações agudas da ATC com balão) relacionadas a dissecção de borda e recuo elástico do vaso, isso tudo reduziu de maneira significativa as taxas de reestenose coronária. Apesar desses avanços, os SC reduziram mas não aboliram a reestenose, em parte pela sua utilização em cenários mais complexos e de maior risco para tal complicação. Outro ponto importante nesse avanço da cardiologia intervencionista foi a utilização do esquema de dupla antiagregação plaquetária (DAPT), inicialmente com aspirina e ticlopidina, posteriormente substituído pela aspirina e clopidogrel, e que reduziu significativamente as taxas de trombose aguda (aquela que ocorre nas primeiras 24 horas pós-ICP) e subaguda (entre 1 e 30 dias pós-ICP) e permitiu a sua ampla utilização. O efeito dessas drogas garatiram segurança no processo de reendotelização do metal implantado na parede arterial. Grandes séries de pacientes mostraram que essa chance de trombose ficava próxima de 0,7% nessa fase inicial e que após o primeiro mês eram situações eventuais e raras[2].

Quando avaliamos a reestenose no contexto da ICP, verificamos que seus três principais preditores são comprimento da lesão, diâmetro do vaso e a presença de dia-

bete. Nesse sentido, com o intuito de reduzir ainda mais suas taxas, diante dos cenários cada vez mais complexos tratados por ICP, foram desenvolvidos os SF. Trata-se de endoprótese metálica revestida por um polímero muito delgado que permite liberar uma medicação com capacidade antiproliferativa e, com isso, reduzir as chances de reestenose, mesmo naquelas lesões complexas. Os primeiros SF avaliados (chamados de SF de 1ª geração) foram os SF eluidos com sirolimus (Cypher®) e paclitaxel (Taxus®). A eficácia em reduzir a reestenose dessas endopróteses foi exuberante[3]. Contudo, a evolução dos estudos avaliando esses *stents* de 1ª geração fez voltar à tona a questão da trombose dos *stents*. Isso porque, se no início dos *stents* metálicos (não farmacológicos) a trombose era restrita ao 1º mês (aguda e subaguda), com esses SF 1ª geração foram verificados incrementos de trombose tardia (entre 30 dias e 1 ano) e muito tardia (que ocorrem após o 1º ano)[4-6]. Embora os números de eventos fossem muito pequenos (≈ 0,2% ao ano de risco), eram pertubadores. Foram levantadas várias hipóteses para explicar esses fatos com foco nas questões da tecnologia do SF de 1ª geração: hastes metálicas dos *stents* mais grossas, concentrações elevadas das drogas antirestenóticas, o polímero durável e de grande espessura.

Nesse contexto, foram desenvolvidos os SF de 2ª geração, com hastes metálicas e camadas de polímero mais finas e menor concentação da droga antiproliferativa. Com isso, verificou-se grande eficácia na redução da reestenose, mantendo a segurança desses novos SF, com importante redução das taxas de tromboses tardia e muito tardia[7-9]. Posteriormente, surgiu o conceito dos *stents* de 3ª geração, com a utilização de polímeros absorvíveis, visto que os polímeros permanentes foram envolvidos em potencial mecanismo fisiopatológico para a trombose tardia e muito tardia[10-12].

Vários estudos avaliaram os novos SF, incluindo uma metanálise recente que serviu de base para a última diretriz europeia sobre revascularização miocárdica[13]. Nessa metanálise foram avaliados 100 estudos randomizados, com 93.553 pacientes incluídos. A avaliação tardia foi de 262.090 pacientes/ano e compara os resultados de revascularização com CRM, ICP com os SF de 1ª geração e de 2ª geração. Todas as análises foram comparadas com tratamento clínicos nos referidos estudos. Quanto à mortalidade global, houve redução de 20% com CRM, reduções não significativas com ICP com balão e SC. Com respeito aos SF de 1ª geração, houve redução não significativa de mortalidade, contudo para os SF de 2ª geração houve redução significativa de mortalidade (35% com SF Resolute® com a droga zoratolimus e 25% com Xience® com a droga everolimus). Em relação à necessidade de revascularização repetida, se com a CRM a redução foi de 84%, com esses SF de nova geração houve redução de 73 a 74%, bem superior aos SF de primeira geração (56-71%). Portanto, hoje temos dispositivos que são mais eficazes e seguros. Neste capítulo, os resultados dos pacientes com doença arterial coronária (DAC) estável e com síndromes coronárias agudas (SCA) serão analisados separadamente. Vale lembrar que os conhecimentos que vamos discutir podem muitas vezes estar presentes em ambas as situações clínicas.

Doença arterial coronária estável

A DAC é a causa mais importante de morbidade e de mortalidade em todo o mundo. Contudo, ao longo dos últimos anos, importantes avanços ocorreram na terapia medicamentosa para a prevenção e tratamento da DAC. Nesse sentido, é essencial salientar a importância da terapia medicamentosa otimizada (TMO) que engloba a farmacoterapia adjunta com: medicações antianginosas (de primeira escolha como os betabloqueadores, nitratos e bloqueadores de canal de cálcio; além de medicações para angina refratária como ivabradina, nicorandil e ranolazina); antiplaquetários (AAS, inibidores da P2Y12); e terapia para prevenção da DAC que incluem as estatinas e inibidores da enzima conversora da angiotensina. Além da terapia farmacológica para DAC, o controle dos fatores de risco para doença cardiovascular (obesidade, hipertensão, dislipidemia, diabete), bem como modificações no estilo de vida (atividade física regular, dieta saudável e abandono do tabagismo) são elementos fundamentais para a prevenção e/ou controle da DAC.

Para pacientes com DAC avançada e/ou bastante sintomáticos apesar de TMO, algum procedimento invasivo de revascularização deve ser recomendado, seja a CRM ou a ICP. A CRM manteve-se como o modo de revascularização predominante durante a segunda metade do século XX. No entanto, a ICP tornou-se um importante método de revascularização, especialmente nas últimas duas décadas, em função de importantes avanços tecnológicos. Com isso, a ICP passou a ser o método preferencial de revascularização, em pacientes com doença uniarterial ou biarterial, sem envolvimento do tronco da artéria coronária esquerda (TCE). Por outro lado, a melhor estratégia de tratamento para pacientes com doença de múltiplos vasos e/ou lesão de TCE desprotegido tem sido preferencialmente a CRM. Mais recentemente, a ICP também mostrou-se opção viável nesses casos[14-18], mas as respostas definitivas virão de estudos randomizados em andamento comparando a CRM *vs.* ICP em pacientes multiarteriais e/ou com lesão de TCE como o EXCEL e o BEST[19].

Nas últimas duas décadas, diversos estudos avaliaram de maneira randomizada a ICP e a CRM para o tratamento da DAC estável. Inicialmente, a ICP foi realizada por balão, seguido dos *stents* convencionais e finalmente os *stents* farmacológicos. Além disso, durante esses anos, diversos métodos de revascularização cirúrgica foram avaliados, tendo sido evidente a preferência pelo uso de enxerto de mamária esquerda sempre que possível[20]. Entre esses estudos, destaca-se o COURAGE, que randomizou 2.287 pacientes com DAC estável, e evidência objetiva de isquemia miocárdica, para TMO *vs.* ICP associada ao TMO[21]. O desfecho primário do estudo foi a incidência composta de morte e de infarto do miocárdio não fatal no período de observação de 2,5 a 7 anos (mediana de

4,6 anos). Houve 202 eventos no grupo tratamento clínico e 211 no grupo ICP. As porcentagens de ocorrência de eventos primários aos 4,6 anos foram de 19,0% *vs.* 18,5% para os grupos ICP e TMO, respectivamente (p = 0,62). Não houve diferença significativa entre os grupos intervenção e tratamento clínico na incidência somada de morte, infarto e acidente vascular cerebral (AVC) (20,0 *vs.* 19,5%, respectivamente; p = 0,62), na ocorrência de internação hospitalar por síndromes coronarianas agudas (12,4% *vs.* 11,8%, respectivamente; p = 0,56) ou na incidência de infarto agudo do miocárdio (IAM) (13,2 *vs.* 12,3%, respectivamente; p = 0,33). Os autores concluíram que, no tratamento inicial da angina estável, a ICP associada à terapia clínica não reduziu o risco de morte, infarto e outros eventos cardiovasculares graves, quando comparada à terapêutica otimizada não associada à revascularização.

Várias publicações se sucederam com comentários a favor e contra o estudo COURAGE[22,23]. O fato mais importante é que a ICP não foi realizada com os mesmos cuidados dispensados ao tratamento clínico, cuja utilização média dos vários medicamentos ao longo dos 5 anos foi de mais de 85%, e sabe-se da baixa adesão tanto de outros estudos randomizados, quanto na prática clínica. A ICP realizada nesse estudo foi abaixo dos padrões atuais dos grandes serviços de hemodinâmica: baixa taxa de sucesso (inferior a 90% *vs.* > 95% atualmente); utilização de *stents* convencionais em 86% dos casos e de *stents* far-

Estudo ou subgrupo	ICP Eventos	ICP Total	TCO Eventos	TCO Total	Peso	Taxa de risco M-H, rand., IC de 95%
Análise geral						
ALKK (5 anos), 2003	4	149	14	151	9,0%	0,29 [0,10; 0,86]
Bari 2D (5 anos), 2009	40	798	34	807	19,6%	1,19 [0,76; 1,86]
COURAGE (5 anos), 2007	23	1.149	25	1.138	17,3%	0,91 [0,52; 1,60]
DEFER (5 anos), 2001	2	90	3	91	4,3%	0,67 [0,12; 3,94]
JSAP (3,3 anos), 2008	2	188	3	191	4,3%	0,68 [0,11; 4,01]
MASS-1 (5 anos), 1995	3	72	2	72	4,4%	1,50 [0,26; 8,71]
MASS-2 (5 anos), 2004	24	205	25	203	18,0%	0,95 [0,56; 1,61]
RITA-2 (7 anos), 1997	13	504	22	514	15,0%	0,60 [0,31; 1,18]
SWISS-2 (10,2 anos), 2007	3	96	22	105	8,1%	0,15 [0,05; 0,48]
Total (IC 95%)		**3.251**		**3.272**	**100%**	**0,71 [0,47; 1,06]**
Eventos totais	114		150			
Heterogeneidade: $Tau^2 = 0,16$; $Chi^2 = 16,34$; df = 8 (p = 0,04); $I^2 = 51\%$						
Teste para efeitos totais: Z = 1,69 (p = 0,09)						
< 5 anos						
DEFER (2 anos), 2001	1	90	2	91	11,1%	0,51 [0,05; 5,48]
JSAP (3,3 anos), 2008	2	188	3	191	20,0%	0,68 [0,11; 4,01]
MASS-2 (1 ano), 2004	9	205	3	203	37,8%	2,97 [0,82; 10,82]
RITA-2 (2,7 anos), 1997	5	504	3	514	31,1%	1,70 [0,41; 7,07]
Subtotal (IC 95%)		**987**		**999**	**100,0%**	**1,53 [0,69; 3,38]**
Eventos totais	17		11			
Heterogeneidade: $Tau^2 = 0,00$; $Chi^2 = 2,67$; df = 3 (p = 0,44); $I^2 = 0\%$						
Teste para efeitos totais: Z = 1,04 (p = 0,30)						
< 5 anos						
ALKK (5 anos), 2003	4	149	14	151	9,7%	0,29 [0,10; 0,86]
Bari 2D (5 anos), 2009	40	798	34	807	20,0%	1,19 [0,76; 1,86]
COURAGE (5 anos), 2007	23	1.149	25	1.138	17,8%	0,91 [0,52; 1,60]
DEFER (5 anos), 2001	2	90	3	91	4,8%	0,67 [0,12; 3,94]
MASS-1 (5 anos), 1995	3	72	2	72	4,8%	1,50 [0,26; 8,71]
MASS-2 (5 anos), 2004	24	205	25	203	18,5%	0,95 [0,56; 1,61]
RITA-2 (7 anos), 1997	13	504	22	514	15,7%	0,60 [0,31; 1,18]
SWISS-2 (10,2 anos), 2007	3	96	22	105	8,8%	0,15 [0,05; 0,48]
Subtotal (IC 95%)		**3.063**		**3.081**	**100%**	**0,70 [0,46; 1,08]**
Eventos totais	112		147			
Heterogeneidade: $Tau^2 = 0,19$; $Chi^2 = 16,30$; df = 7 (p = 0,02); $I^2 = 57\%$						
Teste para efeitos totais: Z = 1,63 (p = 0,10)						
Teste para diferenças dos subgrupos: $Chi^2 = 2,860$; df = 1 (p = 0,09); $I^2 = 65,1\%$						

Figura 1. Metanálise avaliando a mortalidade entre a intervenção coronária percutânea *vs.* tratamento clínico otimizado (TCO) em pacientes com doença arterial coronária estável.

Fonte: Pursnani et al., 2012[109].

macológicos em apenas 3%; dose de ataque de clopidogrel de apenas 300 mg, e realizada em intervalo de tempo inadequado antes do procedimento (muito próxima à ICP); baixa utilização dos inibidores da glicoproteína IIb/IIIa. Posto isso, 69% dos pacientes eram multiarteriais e, destes, quase a metade não recebeu tratamento percutâneo adequado (i. e., a revascularização foi incompleta), o que confere importante preditor de nova revascularização percutânea ou cirúrgica, na evolução clínica desses pacientes[24].

Finalmente, esperava-se no estudo 7% de cruzamento de tratamento clínico para angioplastia na evolução clínica, mas isso ocorreu em 32% dos pacientes, contra 22% dos pacientes randomizados para ICP e que necessitaram de nova intervenção, sem que se soubesse se isso se deveu a reestenose ou ao elevado índice de revascularização incompleta. Em conclusão, apesar do estudo COURAGE não ter evidenciado diferenças quanto a óbito e infarto do miocárdio na evolução, dentro do contexto das questões levantadas (ICP inadequada para os padrões atuais), ainda assim se observou menor incidência de angina na evolução de 3 anos, menor utilização de nitratos e de bloqueadores dos canais de cálcio, com melhor qualidade de vida no grupo randomizado para ICP[21-23].

Metanálise com dados mais recentes, incluindo o estudo COURAGE, mostrou que comparada à TMO, a ICP não foi associada com melhora significativa de mortalidade global (*risk ratio* [RR] 0,85; intervalo de confiança de 95% [IC 95%] de 0,71-1,01), morte cardíaca (RR: 0,71; 95% IC; 0,47-1,06), infarto miocárdico (RR: 0,93; 95% IC; 0,70-1,24), ou revascularização repetida (RR: 0,93; IC 95% de 0,76-1,14), tanto no curto quanto no longo prazos (Figura 1)[25]. Em outra metanálise englobando cinco estudos randomizados, com total de 5.286 pacientes com DAC e isquemia documentada, também não houve diferenças entre ICP e TMO com relação a mortalidade, IAM, revascularização não planejada e duração da angina no acompanhamento de 5 anos (Figura 2)[26].

Com isso, acredita-se que na angina estável, sobretudo quando a função ventricular é relativamente preservada, a análise comparativa entre a ICP e o tratamento médico moderno permite concluir que ambas as terapêuticas oferecem resultados similares no curto e no longo prazos quanto aos desfechos clínicos, porém a ICP é mais eficaz no alívio dos sintomas anginosos. Nesse sentido, é importante ressaltar que a opção terapêutica deverá sempre ser individualizada para cada paciente. Isso fica ainda mais evidente quando se avalia a publicação referente ao estudo randomizado MASS II, que incluiu pacientes sintomáticos com DAC estável e que foram randomizados para TMO, CRM ou ICP[27]. Nessa publicação são comparados os resultados clínicos da randomização em relação ao tratamento que seria proposto (TMO, CRM ou ICP) de acordo com a preferência do *Heart Team*. Verificou-se que, quando as decisões médicas eram concordantes, ou seja, nos casos em que o tratamento efetivamente realizado, de acordo com a randomização, era concordante com a proposta de tratamento do *Heart Team*, os pa-

A

Fonte	OR (IC 95%)	Valor P
Hambrecht	1,02 (0,02-52,43)	0,99
MASS II	0,76 (0,27-2,16)	0,60
COURAGE	0,84 (0,61-1,18)	0,32
BARI 2D	1,06 (0,71-1,58)	0,78
FAME 2	0,33 (0,03-3,16)	0,33
Total	0,90 (0,71-1,16)	0,42

B

Fonte	OR (IC 95%)	Valor P
Hambrecht	3,12 (0,12-78,45)	0,49
MASS II	1,24 (0,40-3,88)	0,71
COURAGE	1,24 (0,94-1,65)	0,13
BARI 2D	1,29 (0,82-2,04)	0,27
FAME 2	1,06 (0,51-2,22)	0,88
Total	1,24 (0,99-1,55)	0,06

C

Fonte	OR (IC 95%)	Valor P
Hambrecht	2,60 (0,63-10,71)	0,18
MASS II	1,84 (0,91-3,73)	0,09
COURAGE	0,60 (0,48-0,74)	< 0,001
BARI 2D	0,61 (0,46-0,80)	< 0,001
FAME 2	0,13 (0,07-0,24)	< 0,001
Total	0,64 (0,35-1,17)	0,14

D

Fonte	OR (IC 95%)	Valor P
Hambrecht	6,82 (0,79-58,85)	0,08
MASS II	3,06 (0,83-11,29)	0,09
COURAGE	0,91 (0,74-1,10)	0,33
BARI 2D	0,87 (0,59-1,28)	0,47
FAME 2	0,42 (0,25-0,72)	< 0,001
Total	0,90 (0,57-1,44)	0,67

Figura 2. Metanálise avaliando a mortalidade (A), infarto não fatal (B), revascularização não planejada (C) e grau de angina (D) entre a intervenção coronária percutânea (ICP) *vs.* tratamento clínico otimizado (TCO) em pacientes com DAC estável.
Fonte: Stergiopoulos et al., 2014[118].

cientes evoluíram melhor. Por outro lado, naqueles pacientes em que os tratamentos foram discordantes, ou seja, o tratamento proposto pela randomização do estudo foi diferente da proposta do *Heart Team*, especialmente para o grupo ICP, houve maior mortalidade cumulativa dos pacientes (Figura 3). Nesse sentido, a decisão médica compartilhada em equipe é fundamental e soberana no manuseio dos pacientes com DAC estável[27].

Indicações de revascularização

É necessária uma avaliação cuidadosa antes da tomada de decisão nas indicações de revascularização cirúrgica ou percutânea. Essa decisão é baseada, normalmente, nos sintomas do paciente ou na presença de carga isquêmica diante de estenoses signifitivas das artérias coronárias.

Sintomas refratários

Os pacientes com DAC e sintomatologia refratária, apesar da TMO, devem ser considerados para terapia de revascularização[28]. O uso de questionários padronizados (p. ex., o *Seattle Angina Questionnaire*) ou de uma avaliação objetiva com testes de exercício pode ser útil[29]. Se a importância de uma lesão é incerta, a avaliação com reserva de fluxo fracionada (FFR) é fortemente recomendada.

Carga isquêmica

Uma carga isquêmica significativa tem impacto adverso sobre os resultados clínicos. Em pacientes com grau moderado ou importante de isquemia induzida, os benefícios em sobrevida (absoluta e relativa) foram maiores quando tratados com revascularização, em comparação ao TMO[30]. Um subestudo do COURAGE também mostrou que o grau de redução do miocárdio isquêmico foi significativamente maior naqueles pacientes do grupo ICP, em comparação com o grupo TMO (2,7% *vs.* 1,6%, p < 0,0001)[31].

Disfunção ventricular esquerda

A terapia de revascularização é benéfica para pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda e angina secundárias à presença de DAC significativa. No entanto, entre os pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca de etiologia isquêmica, na ausência de angina, a terapia de revascularização deve ser limitada àqueles com miocárdio isquêmico em risco, com viabilidade em testes não invasivos, estando relacionada à melhora da função ventricular e, consequentemente, da sobrevida[32].

Técnicas de revascularização

Os procedimentos de revascularização podem ser realizados por CRM, ICP ou pela técnica de abordagem híbrida. A seleção das técnicas de revascularização será discutida a seguir. A escolha entre CRM e ICP deve ser baseada em uma avaliação cuidadosa da extensão da DAC, a expectativa de uma revascularização completa, a presença de comorbidades e a associação com qualquer doença valvular significativa. A extensão e a complexidade anatômica da DAC desempenham um papel fundamental na tomada de decisão a respeito da melhor estratégia de revascularização.

Doença de um ou dois vasos sem envolvimento do TCE

Pacientes com doença de um ou dois vasos sem envolvimento de TCE podem, em geral, ser tratados com ICP, se favorável tecnicamente, sempre buscando a revascularização completa. Em relação à qualidade de vida, ambas as formas de revascularização, ICP e CRM, podem fornecer resultados semelhantes no longo prazo[33]. Duas importantes metanálises não relataram diferença significativa de mortalidade, infarto do miocárdio ou AVC en-

A. Pacientes concordantes

B. Pacientes discordantes

Sobrevida cumulativa

Tempo

p = 0,42

p < 0,01

ICP — Cirurgia — Clínico

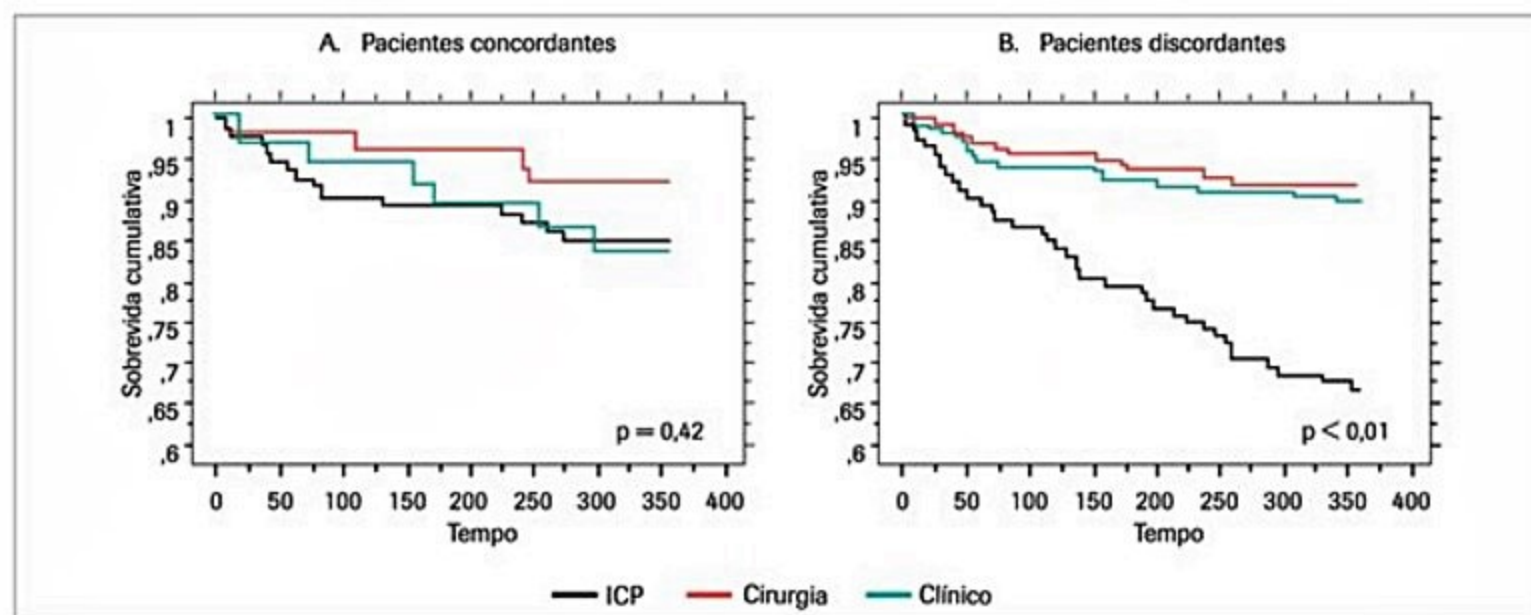



Figura 3. Efeito do tipo de tratamento para pacientes com doença arterial coronária estável, de acordo com a concordância entre randomização e a opinião do *Heart Team*.

tre a ICP *vs.* CRM, porém a ICP associou-se a um aumento de três vezes na angina recorrente, e um aumento de cinco vezes de revascularização repetida com ICP em comparação à CRM. A maioria dos estudos incluídos nessas metanálises usou SC no braço ICP, enquanto o uso de SF reduz de maneira significativa o risco de revascularização repetida em relação ao SC[34,35]. Da mesma forma, apenas poucos estudos em pacientes com lesões isoladas proximais de DA relataram resultados no longo prazo, embora a permeabilidade angiográfica da MIE tenha sido documentada como sendo > 90% em duas décadas de acompanhamento[36]. Além disso, o benefício de sobrevida com a MIE em pacientes com DAC multiarterial, inicialmente relatada após uma década de acompanhamento, foi agora estendido duas a três décadas, sobretudo com o uso das mamárias bilaterais[36-39].

Historicamente, lesões envolvendo DA proximal eram tratadas com CRM. No entanto, estudos recentes têm mostrado que as ICP com uso de SF demonstram resultados clínicos não inferiores da ICP em relação à CRM[40,41]. Portanto, as recentes diretrizes nacionais e internacionais recomendam a ICP como uma alternativa razoável à CRM no tratamento das lesões isoladas de DA proximal.

Doença coronária complexa e/ou multiarterial

Com o advento dos SF e sua importante redução nas taxas de reestenose e, consequentemente, intervenção do vaso-alvo, novas comparações com a CRM foram realizadas. Nesse sentido, destacam-se dois estudos iniciais não randomizados (o ARTS-II e ERACI-III) que adicionaram um braço de ICP, com uso de SF posteriormente, ao estudo inicial randomizado entre ICP com *stent* convencional *vs.* CRM. No ARTS-II, foram observadas maiores taxas de nova revascularização no braço ICP em relação à cirurgia (20,8 *vs.* 9,0%, p < 0,001), porém sem diferenças em relação à sobrevida no acompanhamento de 5 anos (94,5 *vs.* 92,6%, respectivamente; p = 0,1)[34,35]. No estudo ERACI-III, as taxas de eventos foram menores para o grupo CRM em relação ao grupo ICP com uso de SF, porém sem diferença estatisticamente significativa após acompanhamento de 3 anos (5,7 *vs.* 9,8%, respectivamente, com RR 0,59, 95% CI 0,31-1,14; p = 0,16). Em vários outros registros, a comparação entre CRM e ICP com SF apresentou resultados mistos. No registro *Asan Medical Center-Multivessel Revascularization* não foram encontradas diferenças de mortalidade em 5 anos[42]; no Registro do Estado de Nova York foram relatadas taxas de sobrevida não ajustadas também similares (ICP 93,7% *vs.* 93,4% CRM), mas diferenças de sobrevida ajustada ao risco para as duas modalidades de tratamento (ICP 94,0 *vs.* CRM 92,7%, p = 0,03) aos 18 meses[43]; o ASCERT (*the ACCF-STS Database Collaboration on the Comparative Effectiveness of Revascularization Strategies*) não mostrou diferença de mortalidade em 1 ano entre ICP *vs.* CRM (6,55 *vs.* 6,24%, respectivamente; HR 0,95; IC 95%; 0,90-1,0), mas menor mortalidade com CRM em 4 anos (ICP 20,8 *vs.* 16,4% de revascularização do miocárdio; HR 0,79, 95% CI 0,76-0,82)[44]. No estudo MASS II, foram randomizados 611 pacientes estáveis com doença multiarterial para tratamento clínico, CRM ou ICP[45]. Após 10 anos de acompanhamento, em comparação com a TMO, a CRM foi associada a taxas reduzidas de mortalidade cardíaca, infarto do miocárdio e angina.

O estudo SYNTAX (*SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery)* foi o maior (n = 1800) estudo randomizado contemporâneo de pacientes com DAC complexa que comparou as duas estratégias de revascularização. No acompanhamento de 5 anos, a CRM foi superior à angioplastia com a primeira geração de SF (Taxus): taxa de eventos cardíacos adversos maiores (ECAM) compostos de morte, IAM, nova intervenção do vaso-alvo e AVC foi de 37,3% no grupo ICP e de 26,9% para o grupo CRM (p < 0,001). As taxas individuais de eventos foram: mortalidade por todas as causas (ICP 13,9 *vs.* 11,4% CRM; p = 0,10), IAM (ICP 9,7 *vs.* CRM 3,8%; p < 0,001), AVC (ICP 2,4 *vs.* CRM 3,7%; p = 0,09) e revascularização repetida (ICP 25,9% *vs.* CRM 13,7%; p < 0,001)[46]. Uma análise de subgrupo desse estudo mostrou que para pacientes com pontuações mais baixas do *score* angiográfico de gravidade e extensão da DAC, chamado Syntax *score* (0-22), não houve diferenças significativas na taxa de ECAM entre os dois grupos (ICP 32,1 *vs.* CRM 28,6%; p = 0,43). No entanto, a CRM superou a ICP no grupo de *score* intermediário (23-32) (ICP 36,0 *vs.* CRM 25,8%; p = 0,008) e com *score* elevado (≥ 33) (ICP 44,0 *vs.* CRM 26,8%; p < 0,001) para as taxas de ECAM em 5 anos. Isso demonstra que a ICP para paciente multiarteriais com anatomia favorável deve ser uma alternativa à CRM.

Doença de TCE não protegido

Lesões de TCE não protegido, mantiveram-se como uma indicação classe III para ICP (i. e., o procedimento geralmente não é eficaz e pode até ser prejudicial), de acordo com as principais diretrizes internacionais, por conta dos dados históricos que demonstravam altas taxas de complicações e resultados modestos[47]. No entanto, dados recentes de vários registros evidenciaram que a ICP utilizando os SF em pacientes com doença de TCE tem desfechos de mortalidade e segurança semelhantes, mas uma maior taxa de TVR, em comparação com a CRM[48-50]. Vários estudos randomizados incluindo o LEMANS[16], o SYNTAX Left Main, Boudriot et al.[15] e PRECOMBAT[17], compararam a ICP com SF *vs.* CRM para o tratamento de lesão de TCE não protegido. Em uma recente metanálise de quatro estudos randomizados, incluindo 1.611 pacientes, foi demonstrado que a ICP, em comparação com a CRM, foi associada a um menor risco de AVC, aumento do risco de revascularização repetida e risco similar de mortalidade ou IAM. Com isso, a ICP resultou em taxas similares de eventos combinados (ECAM), incluindo o AVC em relação à CRM. Com base nesses dados recentes, a ICP de TCE foi atualizada como uma indicação classe IIb nas diretrizes atuais e pode ser considerada para pacientes com anatomia coronária associada a um baixo risco de complicações se tratada por

ICP e/ou condições clínicas que predizem um alto risco para o procedimento cirúrgico[14]. Geralmente, lesões de óstio e corpo de TCE, que representam um terço dos casos, são mais favoráveis para o tratamento percutâneo. Por isso, recomenda-se que os pacientes com doença de TCE com Syntax *score* entre 0 e 32 possam ser tratados com ICP, usando *stents* farmacológicos, quando tecnicamente viável, enquanto a CRM deva permanecer o tratamento padrão para pacientes com *scores* mais elevados (Syntax *score* ≥ 33).

Comorbidades e tomada decisão terapêutica

A idade avançada, a fragilidade e a presença de múltiplas comorbidades, incluindo a doença pulmonar obstrutiva crônica, geralmente aumentam o risco cirúrgico. Dessa forma, a ICP pode ser o modo preferido de revascularização; no entanto, os casos devem ser invidualizados para a melhor tomada de decisão. O diabete melito é um fator de risco para ambas as estratégias de revascularização. Houve alguns relatos conflitantes sobre o efeito do diabete em relação aos resultados da revascularização[52-54]. No entanto, o *Future Revascularization Evaluation in Patients With Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease trial* (FREEDOM), maior estudo contemporâneo dedicado a pacientes com diabete e DAC multiarterial no qual os pacientes foram aleatoriamente designados para ICP com SF ou CRM, mostrou a superioridade da CRM no tratamento desses pacientes[55]. Portanto, a CRM deve ser a opção de escolha para o tratamento de pacientes com DAC multiarterial e diabete melito. No entanto, os pacientes diabéticos com DAC menos complexa podem ser tratados com ICP com excelentes resultados clínicos.

Existem dados conflitantes sobre a revascularização em pacientes com insuficiência cardíaca crônica; o *Asan Medical Center-Multivessel Revascularization Registry* não encontrou diferença entre ICP com SF e CRM em pacientes com ou sem disfunção ventricular, enquanto dados de um registro australiano evidenciaram que a insuficiência cardíaca é um preditor independente de mortalidade aos 30 dias após ICP, mas não após CRM[56]. As conclusões do estudo SYNTAX também sugerem que pacientes com doença multiarterial e insuficiência cardíaca com fração de ejeção deprimida podem ter maior benefício clínico com a revascularização cirúrgica[18].

A necessidade do *Heart Team* para estratificação do risco individualizado

A seleção da estratégia de revascularização em pacientes com doença coronária complexa continua sendo um desafio. A adoção de uma abordagem multidisciplinar do *Heart Team* para a tomada de decisão após uma avaliação cuidadosa dos dados clínicos relevantes é fortemente recomendada[57]. É aconselhável evitar a ICP *ad hoc* em pacientes estáveis e com DAC complexa; nesses casos, uma discussão prévia entre o *Heart Team* é fundamental para uma melhor decisão terapêutica. Existem várias ferramentas disponíveis para escolha da melhor estratégia de revascularização. O EuroScore (www.euroscore.org) e Syntax *score* (www.syntaxscore.com) mostraram prever resultados adversos em estudos, tanto para o grupo ICP, como para CRM. O Syntax *score* II recentemente proposto, combinando fatores anatômicos e clínicos, e pode fornecer uma abordagem baseada em evidências para a tomada de decisões (Figura 4)[18]. É importante reconhecer que todos os modelos de risco têm suas limitações; dessa forma, um consentimento informado do paciente aliado ao julgamento clínico do *Heart Team* permanece vital.

Métodos de imagem adjuntos para guiar a ICP

Os métodos de imagem intracoronários mais utilizados atualmente na prática clínica durante a ICP são o ultrassom intracoronário (USIC) e a tomografia de coerência óptica (OCT). O USIC, além de método bastante seguro, com baixas taxas de complicações associadas, permite identificar componentes das placas ateromatosas e da parede vascular, além de mensurar com alta precisão as medidas da luz arterial e guiar o procedimento de ICP[58,59]. As principais vantagens da utilização do USIC na era dos SF é orientar antes da ICP quanto à precisa extensão da lesão, tamanho do vaso, contribuindo para o

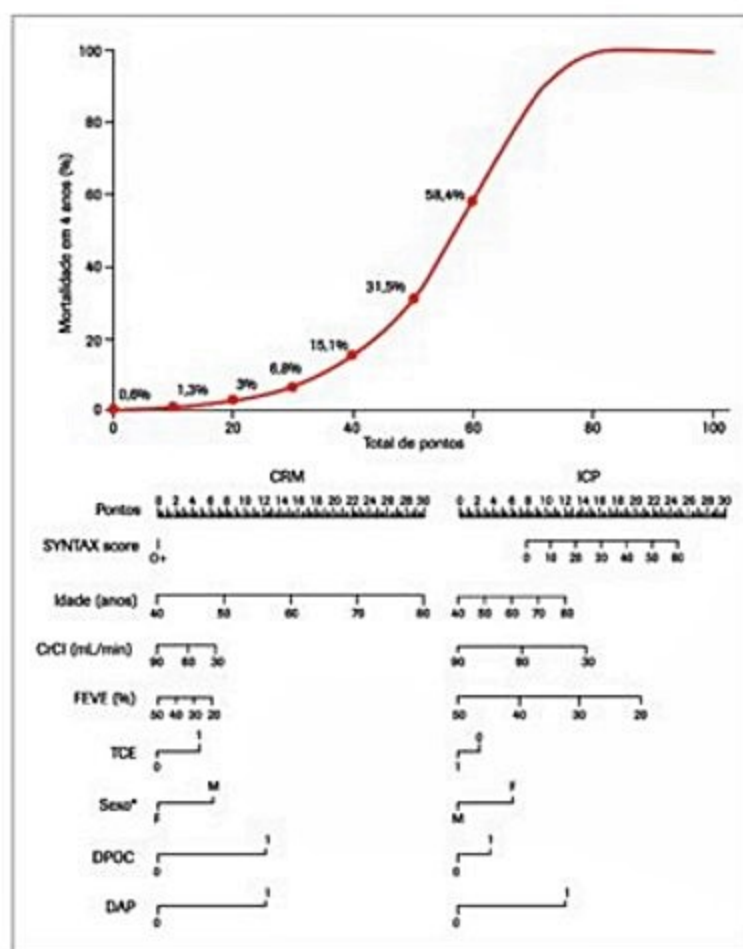



Figura 4. O Syntax *score* II recentemente proposto, combinando fatores anatômicos e clínicos. Pode fornecer uma abordagem baseada em evidências para a tomada de decisões. CRM: cirurgia de revascularização miocárdica; ICP: intervenção coronária percutânea; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; TCE: tronco da coronária esquerdo; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; DAP: doença arterial periférica.

implante direto do *stent*. Pós-intervenção é útil para avaliar a posição das hastes dos *stents*, evitar a ausência focal de cobertura da lesão. Além disso, no registro multicêntrico, MAIN-COMPARE (*Revascularization for Unprotected Left MAIN Coronary Artery Stenosis: COMparison of Percutaneous coronary Angioplasty versus surgical Revascularization*), que incluiu pacientes com lesões de TCE desprotegidos, demonstrou-se redução significativa de mortalidade aos 3 anos no grupo ICP orientada com USIC, em comparação com a ICP orientada de forma convencional apenas com angiografia (4,7% *vs.* 16,0%, log-*rank* p = 0,048; *hazard ratio* [HR] 0,39; IC 95% 0,15-1,02; Cox modelo p = 0,055) em pacientes tratados com SF[60]. Nesse sentido, o USIC é recomendado para guiar as ICP, especialmente nos casos que envolvem o TCE.

A OCT oferece uma resolução mais elevada em detrimento de uma penetração limitada em relação ao USIC, e também pode ser ferramenta promissora para otimizar o implante dos *stents*[61], embora sejam necessários mais estudos para estabelecer seu papel preciso na prática clínica.

Reserva de fluxo fracionada (FFR)

As consequências fisiológicas de uma determinada estenose coronária e seu potencial para produzir isquemia miocárdica nem sempre são evidentes apenas com uma avaliação angiográfica isolada, principalmente no caso das lesões intermediárias. Estas podem ser avaliadas de forma prática e confiável pela medição por meio de um sensor de pressão em fio-guia coronário especial (*pressure-wire*), na própria sala de cateterismo, facilitando a tomada de uma decisão clínica adequada. É FFR, que tem provado ser um método invasivo prognóstico preciso na avaliação de isquemia miocárdica, em comparação a testes de estresse não invasivos. Além disso, em pacientes com doença de múltiplos vasos, a angioplastia guiada com avaliação fisiológica pela FFR demonstrou resultados clínicos superiores em relação às ICP guiadas apenas por angiografia[62].

A FFR é útil na medida da pressão através da lesão e pode orientar a tomada de decisão dentro do laboratório de cateterismo em relação aos dilemas angiográficos comuns que envolvem as lesões intermediárias, incluindo estenoses de ramos laterais e doenças multiarterias, na busca de uma revascularização "funcionalmente completa". O estudo randomizado FAME[62] analisou a ICP em pacientes com DAC guiada por angiografia *vs.* utilização da FFR. A realização do procedimento guiada por angiografia incluiu 496 pacientes, enquanto FFR (ICP realizada se FFR ≤ 0,80) em adição à angiografia incluiu 509 pacientes. A média de lesões tratadas por paciente foi de 2,7 no grupo angiografia e de 2,8 no grupo FFR (p = 0,34), sendo as complexidades comparáveis, de acordo com o *score* SYNTAX (14,5 para ambos os grupos). A prevalência de lesões intermediárias (50-70%) foi de 41% no grupo angiografia e de 44% no grupo FFR. O número de *stents* utilizados por paciente foi significativamente maior no grupo guiado pela angiografia em relação ao grupo FFR (2,7 ± 1,2 *vs.* 1,9 ± 1,3, respectivamente; p < 0,001), bem como a quantidade de contraste (302 ± 127 mL *vs.* 272 ± 133 mL, respectivamente; p < 0,001). A FFR foi realizada com sucesso em 94% das lesões, sem que houvesse incremento na duração total do procedimento (70 min *vs.* 71 min; p = 0,5). O uso de FFR associou-se à redução significativa na ocorrência do desfecho primário em 1 ano de acompanhamento, composto de morte, infarto não fatal e revascularização repetida (13,2 *vs.* 18,3%, respectivamente; p = 0,02), além de menor custo e menor tempo de permanência hospitalar. O estudo FAME evidenciou que, em pacientes multiarteriais, a aplicação rotineira de FFR na realização de ICP associou-se à significativa redução de eventos adversos e de custos hospitalares, em relação à estratégia guiada apenas pela angiografia. Posteriormente, no estudo FAME 2[63], indivíduos com DAC estável e anatomia passível para ICP em todas as estenoses coronárias também foram avaliados de forma invasiva funcional pela FFR. Se houvesse pelo menos uma lesão coronária com FFR < 0,8, os participantes seriam randomizados para ICP mais tratamento clínico *vs.* tratamento clínico isolado. O desfecho primário do estudo foi composto pela ocorrência de óbito, infarto ou revascularização de urgência. Se os pacientes tinham FFR > 0,8 em todas as estenoses, eles recebiam a melhor terapêutica clínica possível e eram incluídos em um registro. O projeto inicial do estudo FAME 2 era de se incluir 1.632 pacientes com acompanhamento de 2 anos, contudo o estudo foi interrompido em acompanhamento médio de 7 meses pela ocorrência significativamente maior de eventos adversos no grupo randomizado para o tratamento clínico: o desfecho primário ocorreu em 4,3% dos pacientes submetidos a revascularização percutânea e em 12,7% dos pacientes tratados clinicamente (HR pela ICP 0,32; IC 95% 0,19-0,53; p < 0,001). A diferença ocorreu principalmente pela menor taxa de revascularizações de urgência no grupo ICP (1,6 *vs.* 11,1%; p = 0,001).

Considerações finais sobre revascularização miocárdica na DAC estável

A estratégia de tratamento ideal para pacientes com DAC complexa continuará sendo objeto de debate nos próximos anos. Estudos recentes, incluindo o SYNTAX e o FREEDOM, têm ajudado a melhorar a tomada de decisão terapêutica, além de fornecer ferramentas práticas para tentar identificar o tratamento mais adequado para cada paciente. De um modo geral, à medida em que a complexidade anatômica aumenta, a revascularização cirúrgica parece ser mais benéfica. No entanto, maiores comorbidades em determinado grupo de pacientes de alto risco tornam a ICP uma escolha mais prática e atraente. Uma análise conjunta por meio de uma equipe multidisciplinar composta pelo *Heart Team*, estreitando dessa forma um diálogo aberto com familiares, é a chave fundamental para obter a melhor decisão terapêutica. A equipe multidisciplinar envolvendo o cardiologista clínico, cirurgiões e cardiologistas intervencionistas deve observar que o tratamento médico otimizado e um melhor con-

trole dos fatores de risco são essenciais para obter melhores prognósticos clínicos com ambas as formas de revascularização, ICP e CRM.

Síndromes coronárias agudas (SCA)

A causa mais frequente do quadro clínico de SCA é a ruptura ou erosão das placas de ateroma. Geralmente, em placas com obstruções não graves, com poderoso estímulo para a ativação plaquetária, formação de trombo e oclusão parcial ou total da luz arterial coronária. Nesse contexto, há duas situações clínicas distintas, as SCA sem supradesnível do segmento ST e com supradesnível do segmento ST, conforme evidenciado nas Figuras 5 e 6.

SCA sem supradesnível do segmento ST

Na angina instável e no infarto do miocárdio sem supradesnível do segmento ST, a realização de cinecoronariografia e eventual revascularização como estratégia inicial de tratamento foi objeto de grande controvérsia. Isso porque apareceram resultados conflitantes de estudos iniciais, em que essa opção terapêutica foi comparada ao tratamento clínico conservador, com cinecoronariografia realizada apenas em situações de persistência de sintomas ou em que, após a resolução do quadro agudo, fosse demonstrada isquemia por meio de métodos não invasivos[64,65].

Atualmente, com os resultados de estudos mais recentes, realizados na era dos *stents* e do potente tratamen-

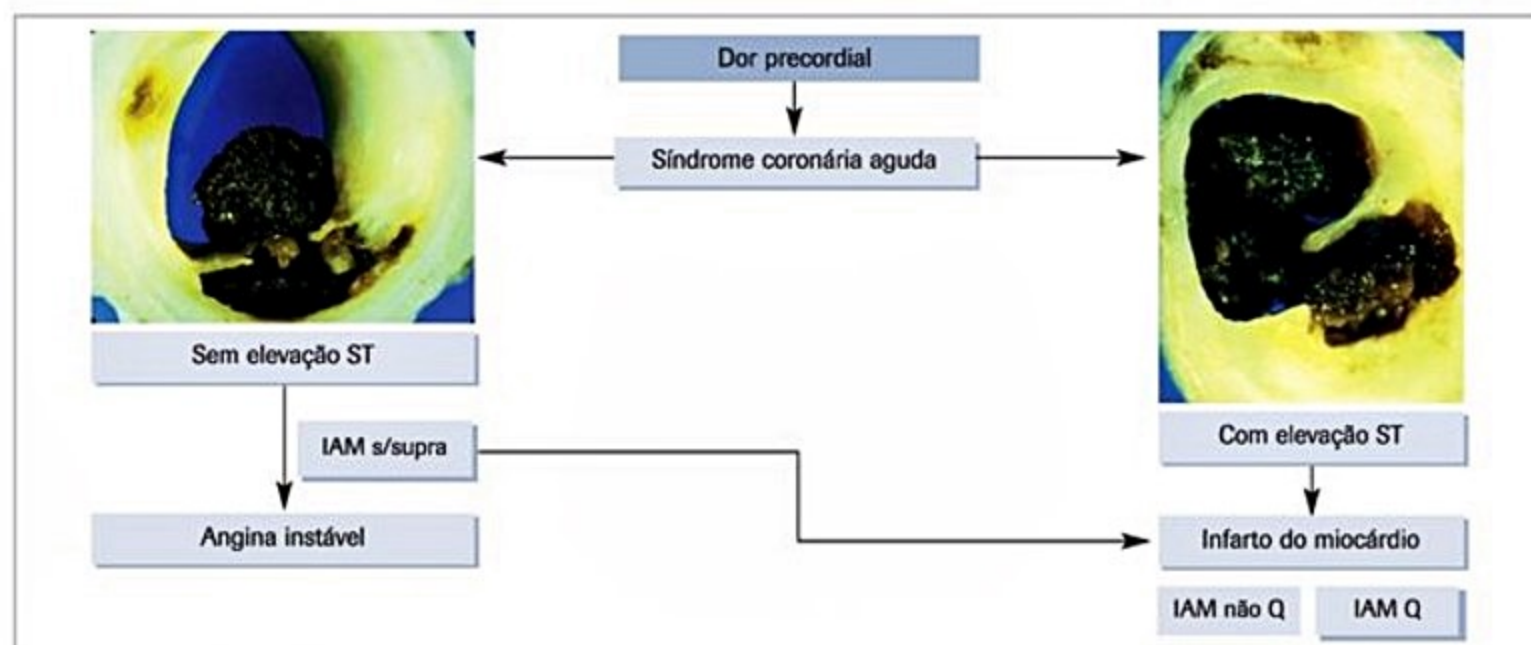



Figura 5. Representação da síndrome coronária aguda em duas situações clínicas distintas: sem supradesnível do segmento ST e com supradesnível do segmento ST. IAM: infarto agudo do miocárdio.
Fonte: modificada de Hamm, 2001[111].

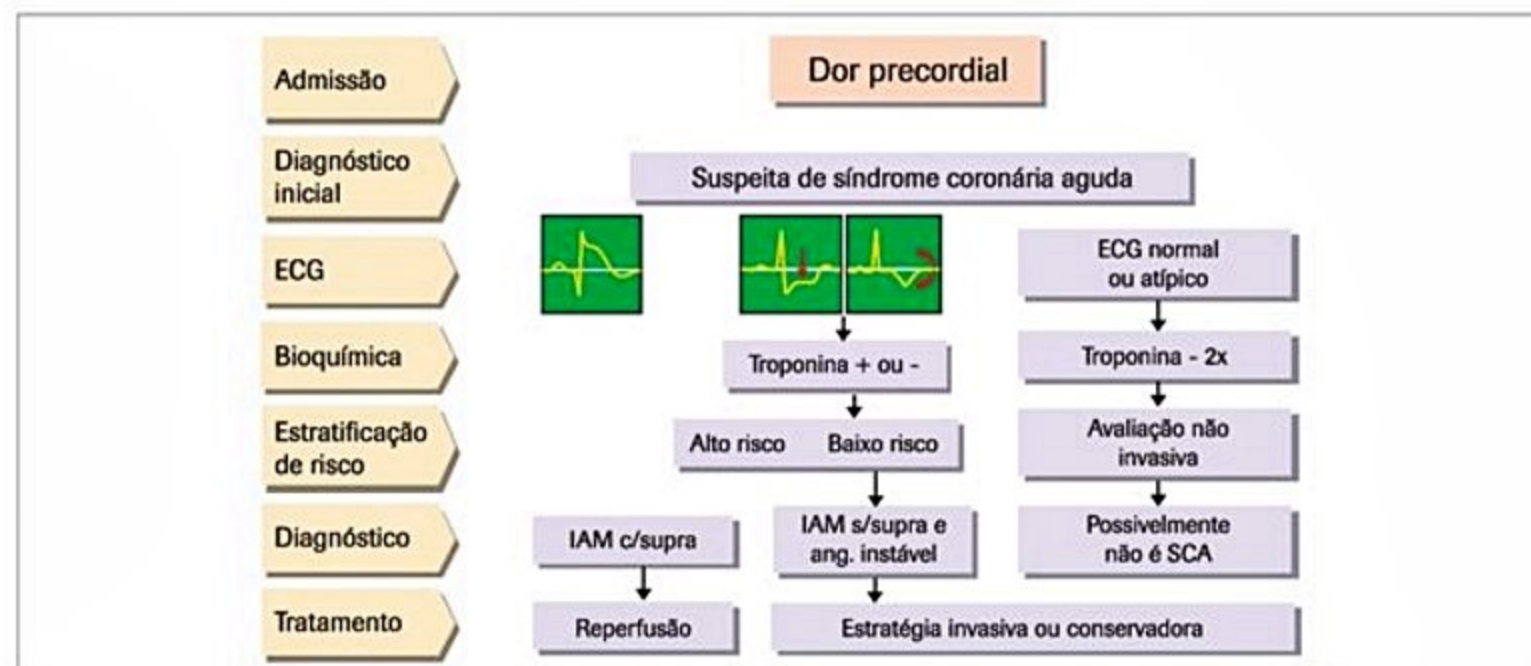



Figura 6. Fluxograma modificado da diretriz europeia com a conduta e o tratamento dos pacientes com síndrome coronária aguda. ECG: eletrocardiograma; IAM: infarto agudo do miocárdio; SCA: síndrome coronária aguda.
Fonte: modificada de Hamm, 2001[111].

to antiplaquetário adjunto, a realização precoce da cinecoronariografia com eventual revascularização tem sido a estratégia mais adotada. Nesses estudos, como o FRISC-II[66]. TACTICS-TIMI 18[67], RITA-3[68] e ICTUS[69,70], demonstrou-se consistentemente que, em pacientes de riscos alto e intermediário, a estratégia invasiva precoce é mais eficiente que o tratamento conservador para prevenção de morte, IAM e necessidade de revascularização miocárdica de urgência. Quando se observa a Figura 7, fica evidente na análise conjunta de 12 estudos randomizados a superioridade da estratégia invasiva.

Esse fato também foi confirmado em metanálise publicada por Bavry et al.[71], na qual a estratégia invasiva levou à redução de mortalidade em 25% (RR 0,75; 95% IC; 0,63-0,90; p = 0,001) e redução importante de reinfarto não fatal na evolução de 2 anos (RR = 0,83; 95% IC; 0,72-0,96; p = 0,012). Outra publicação contemporânea com mais de 5 anos de evolução dos pacientes dos estudos FRISC 2, RITA 3 e ICTUS confirmou o benefício da estratégia invasiva com redução de 19% de óbito cardiovascular associado a IAM (p = 0,002)[72]. Esses autores criaram um *score* simplificado de ICP nas SCA e verificaram que idade, diabete, infarto prévio, depressão do segmento ST, hipertensão e índice de massa corpórea foram preditores de mortalidade cardiovascular e infarto. Naqueles pacientes com 0-2 pontos, entre os seis fatores descritos, houve uma redução não significativa de eventos em 20%, similar aos 19% entre aqueles que tinham 3 e 4 pontos. Contudo, nos pacientes que apresentavam 5 e 6 pontos, a redução de eventos foi de 32% com grande significância estatística, confirmando que quanto mais grave a condição clínica, maior o benefício da estratégia invasiva e precoce[72].

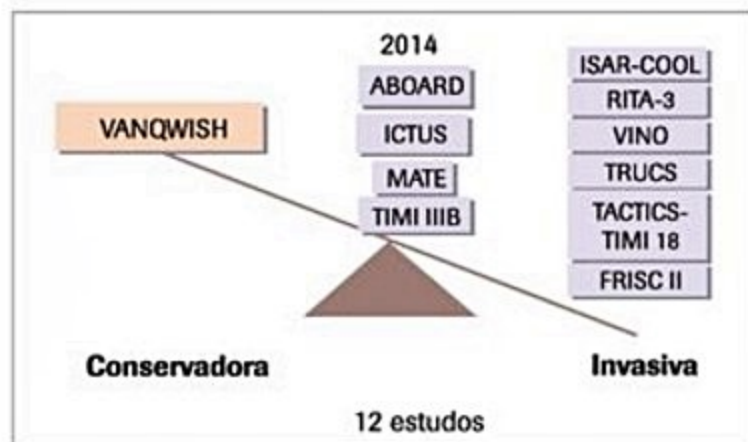
Apesar do benefício da estratégia invasiva precoce nas SCA, em especial naqueles pacientes de mais alto risco, fica a pergunta de quando devemos indicar tal estratégia invasiva: mais precoce ou um pouco mais tardia? Observando os estudos randomizados em SCA mais recentes, a cinecoronariografia tem sido realizada de maneira cada vez mais precoce. Por exemplo, no estudo ACUITY a média de tempo para a realização da cinecoronariografia foi de 20 horas, no estudo CURRENT-OASIS-7 foi de 3 horas e no mais recente estudo ACCOAST foi de apenas 4 horas, mostrando que o diagnóstico e a decisão ou não de intervenção tem sido cada vez mais precoce. Nesse contexto, em importante publicação de Sorajja et al.,[73] fazendo uma análise *post-hoc* do estudo ACUITY, foi evidenciado que o desfecho combinado de mortalidade e infarto foram menores quando a ICP era realizada em < 8 horas da admissão hospitalar em relação ao período de 8-24 horas *vs.* > 24 horas (5,6, 6,3 e 8,8%, respectivamente; p < 0,001). Além disso, no acompanhamento de 1 ano, esse benefício da estratégia invasiva precoce se manteve. Portanto, caso haja indicação clínica de cinecoronariografia diagnóstica, a tendência atual é de realizá-la de maneira mais precoce.

Figura 7. Estratégia invasiva *vs.* conservadora em pacientes com síndrome coronária aguda sem supradesnível do segmento ST.

Outro ponto importante nas SCA se refere à terapia farmacológica adjunta, a qual apresentou importante evolução nos últimos anos, permitindo a melhora dos resultados da ICP nessa população. Incialmente, o clopidogrel nas SCA sem supradesnível do segmento ST foi avaliado no estudo CURE[74], que envolveu mais de 12 mil pacientes. Nesse estudo, o efeito antiplaquetário isolado do AAS foi comparado ao observado pela DAPT, obtida por meio da associação do AAS e clopidogrel. Após acompanhamento médio de 9 meses, a incidência de eventos compostos (morte, infarto não fatal e AVC) foi significativamente menor entre os pacientes que receberam a DAPT com clopidogrel (9,3% *vs.* 11,4%; p < 0,001).

Contudo, sabe-se que o uso de clopidogrel está associado a maiores índices de sangramento em pacientes submetidos à CRM[75]. Assim, sua administração de rotina nos quadros de SCA sem supradesnível do segmento ST é questionável, uma vez que aproximadamente10% desses pacientes podem requerer CRM. No entanto, apesar desse risco maior de sangramento, a administração precoce de inibidores do receptor P2Y12 (via do ADP) nesse contexto foi recomendada por muitos anos a partir de estudos clínicos, validando a eficácia da terapia com clopidogrel mais precoce, visto que este é um pró-fármaco com um início de ação lento[14,76]. Entretanto, apesar dessa recomendação de tratamento precoce com clopidogrel nas SCA, isso se baseou em estudos que utilizavam a estratégia conservadora com eventual estratificação invasiva tardia, vários dias após o evento agudo. Essa abordagem é bastante diferente da que é feita atualmente, considerando os benefícios já demonstrados da estratégia invasiva precoce, nos quais a ICP é realizada geralmente em no máximo 24-48 horas (recomendação atual das diretrizes)[14,76].

Mais recentemente, com o advento dos novos antiplaquetários prasugrel e ticagrelor com início de ação mais precoce, novos estudos avaliaram diversos esquemas posológicos desses novos farmacos, sendo estes comparados ao clopidogrel[77-80]. O prasugrel, por exemplo, nas SCA foi avaliado no estudo ACCOAST, importante estudo de pré-tratamento[81]. Foram incluídos 4.033 pacientes com SCA sem supradesnível do segmento ST, os quais foram randomizados, de maneira duplo-cega, para 30 mg de prasugrel ou placebo antes da cineangiocoronariogra-

fia. Após a realização da angiografia, 69% dos casos foram submetidos à ICP e receberam dose de 30 ou 60 mg de prasugrel, respectivamente, nos grupos de pré-tratamento com prasugrel ou placebo. Não houve diferença entre os grupos no desfecho primário do estudo, que era composto de morte cardiovascular, IAM, AVC ou revascularização de urgência aos 7 dias (1,02; 95% IC; 0,84-1,25; p = 0,81). Por outro lado, a taxa de sangramento pelos critérios do TIMI aumentou significativamente entre os pacientes randomizados para o pré-tratamento (2,6% *vs.* 1,4%, respectivamente; p = 0,006). Em particular, houve mais complicações hemorrágicas importantes e sangramentos com risco de vida não relacionados à CRM no grupo de pré-tratamento. O ACCOAST randomizou pacientes da vida real dos quais 20% tiveram uma pontuação GRACE ≥140 e tinham uma angiografia dentro do intervalo de tempo médio do início dos sintomas de 12 horas. Dessa forma, o estudo ACCOAST teve importante impacto na prática clínica. Primeiro, o uso de novos inibidores da P2Y12 nas SCA sem supradesnível pode ser adiado para o momento da decisão sobre ICP, após o conhecimento da anatomia, evitando excesso de tratamento em pacientes que podem necessitar de CRM ou tratamento clínico.

Por outro lado, fica a seguinte dúvida: os resultados do estudo ACCOAST poderiam ser aplicados a outros inibidores da P2Y12, como o clopidogrel e ticagrelor? Os resultados negativos do estudo para o pré-tratamento com prasugrel levantaram uma questão sobre os benefícios obtidos no pré-tratamento com novos antiplaquetários orais. Para o clopidogrel, como mencionado anteriormente, os estudos mais antigos sugerem um benefício potencial para o pré-tratamento, quando há um atraso para estratificação invasiva e ICP. Estudos mais recentes não confirmaram o benefício do tratamento prévio com atrasos mais curtos para estratificação invasiva e com a utilização de doses mais elevadas de clopidogrel[82-84]. Uma revisão recente avaliando o pré-tratamento sugere que o conjunto dos estudos não dão embasamento amplo a essa estratégia no caso do clopidogrel[85].

Outro importante novo antiplaquetário é o ticagrelor que, diferentemente dos tienopiridínicos (ticlopipidina, clopidogrel e prasugrel), não necessita de ativação metabólica e atua na via do ADP por inibição reversível do receptor P2Y12[86]. O ticagrelor no contexto das SCA foi avaliado no estudo PLATO[80], no qual todos os pacientes foram pré-tratados com clopidogrel, ticagrelor ou ambos antes da ICP. Assim, a questão do pré-tratamento não foi avaliada nesse estudo. No entanto, pode-se especular que resultado semelhante também poderia ser alcançado se o ticagrelor fosse usado, dentro do mesmo desenho do estudo ACCOAST, já que o ticagrelor também tem início de ação mais rápido e não necessita de ativação metabólica.

Portanto, fica a seguinte questão: para quais pacientes os resultados do estudo ACCOAST se aplicam? Deve-se considerar que o perfil clínico de risco da população do ACCOAST foi semelhante ao de outros ensaios clínicos randomizados contemporâneos de pacientes com SCA submetidos a ICP, apesar do menor risco verificado em outros registros de SCA do mundo real. Além disso, o intervalo de tempo para a realização da angiografia coronária foi relativamente curto, quando comparado à prática clínica contemporânea. Assim, os resultados do ACCOAST são aplicáveis à maioria dos pacientes de risco intermediário que se apresentam com SCA sem supradesnível do segmento ST conduzidos para uma estratégia invasiva precoce. Posto isso, o rápido início de ação dos novos inibidores orais da P2Y12 associados a tempos menores para uma estratégia invasiva precoce, sugerem que o pré-tratamento pode ser evitado na maioria dos pacientes.

Baseando-se nos resultados do estudo ACCOAST, pode-se recomendar que, em pacientes com SCA de risco intermediário e estratificação prevista para menos de 24 horas da admissão, o pré-tratamento pode ser evitado; em pacientes de alto risco com um atraso na admissão para angiografia maior que 24 horas, o pré-tratamento deve ser considerado.

SCA com supradesnível do segmento ST

No início dos anos de 1980, houve grandes avanços terapêuticos representados pelo uso rotineiro do AAS, monitorização dos pacientes em unidades coronárias e pelas terapias de reperfusão, com a utilização dos fibrinolíticos e da ICP primária. Foram realizados vários estudos randomizados avaliando esses avanços, culminando em significativa redução das taxas de mortalidade no contexto do IAM com supradesnível do segmento ST para patamares ao redor de 6-7%[87,88]. Serão discutidos, a seguir, os principais conceitos da ICP no contexto do IAM.

Terapias de reperfusão

As terapias de reperfusão coronária em pacientes com IAM com supradesnível do segmento ST foram inicialmente estabelecidas com a utilização de fibrinolíticos, associados ou não ao AAS. Nesse sentido, havia restabelecimento do fluxo coronário nas horas iniciais da evolução do IAM, levando à melhor função ventricular e sobrevida para os pacientes[89,90]. Entretanto, após anos de experiência clínica e diversos estudos avaliando sua utilização, foram verificadas importantes limitações conforme evidenciadas no Quadro 1.

Diante dessas limitações e com base nas técnicas de ICP que já eram utilizadas em pacientes estáveis, foi desenvolvido o conceito da angioplastia primária, com a realização de ICP em pacientes com diagnóstico de IAM com supradesnível do segmento ST dentro das primeiras 12 horas do início da dor. Além da angioplastia primária, o conceito de ICP foi avaliado em diversos cenários no IAM com supradesnível do segmento ST:

- Angioplastia primária: ICP sem utilização prévia de fibrinolítico.
- Angioplastia facilitada: Administração antes da ICP de fibrinolítico, inibidores da glicoproteína IIb/IIIa ou da associação de ambos, sendo todos os pacientes encaminhados para angioplastia precoce.

Quadro 1. Limitações à utilização dos fibrinolíticos
Maior risco de complicações, como acidente vascular cerebral (AVC) hemorrágico (~1%), sendo este mais frequente em idosos (> 75 anos), mulheres (de menor peso corporal); AVC prévio; hipertensão arterial descontrolada e entre pacientes trombolizados com agentes fibrino-específicos
Até 25% dos pacientes podem não ser candidatos à fibrinólise por apresentarem algum tipo de contraindicação ou por não apresentarem ECG diagnóstico de IAM, apesar da presença de dor precordial persistente
Mesmo após fibrinólise com sucesso até 90% das artérias relacionadas ao infarto apresentam obstrução significativa (> 50%) à angiografia, e destas, até 20% permanecem ocluídas e até 45% delas têm fluxo TIMI ≤ 2
Até 25% dos pacientes têm reoclusão da artéria relacionada ao IAM dentro de 3 meses de evolução, o que pode acarretar novo IAM.
Muitos pacientes submetidos à fibrinólise podem evoluir com complicações mecânicas como insuficiência mitral, ruptura da parede livre do ventrículo e comunicação intraventricular
ECG: eletrocardiograma; IAM: infarto agudo do miocárdio.

- Angioplastia de salvamento: ICP após trombólise que não resultou em reperfusão clínica e/ou eletrocardiográfica.
- Angioplastia eletiva no IAM com supradesnível: ICP para estenoses residuais em 1-7 dias após a trombólise, antes da alta do paciente.

Angioplastia primária

A angioplastia no contexto do IAM, sem a utilização prévia de fibrinolítico (primária), foi introduzida por Hartzler et al.[91] nos anos de 1980 e ganhou grande destaque na literatura internacional. Entre as causas desse sucesso está o fato de que a ICP primária permitiu maior chance de fluxo TIMI 3 (> 90% dos pacientes atualmente) e diminuição de mortalidade, especialmente em pacientes de maior risco (idosos, mulheres, infartos de parede anterior e choque cardiogênico). Uma primeira metanálise, publicada por nós e capitaneada por Weaver et al.,[88] do grupo de estudo PCAT (*Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction*), mostrou a superioridade da ICP quando comparada aos vários fibrinolíticos disponíveis à época. Foram incluídos 1.290 pacientes para ICP primária e a mortalidade de 30 dias foi de 4,4%. Entre 1.316 pacientes submetidos a diferentes fibrinolíticos, a mortalidade em 30 dias foi de 6,5%. Assim, a ICP, em relação aos fibrinolíticos, determinou redução significativa de mortalidade em 34% (OR 0,66; 95% IC; 0,46-0,94; com $p = 0,02$); os resultados foram semelhantes para os vários tipos de regime fibrinolítico. A incidência de eventos combinados (morte e reinfarto) foi de 7,2% para o grupo ICP *vs.* 11,9% para fibrinólise, com redução de 42% nos eventos (OR 0,58; 95% IC; 0,44-0,76; com $p < 0,001$). Por fim, a ICP também se associou à significativa redução na ocorrência de AVC hemorrágico: 0,1% *vs.* 1,1%, respectivamente ($p < 0,001$).

Uma metanálise subsequente, publicada em 2003, incluiu doze trabalhos adicionais, com um total de 7.739 pacientes (3.872 no grupo ICP e 3.867 no grupo fibrinólise)[92]. Apesar da inclusão de oito trabalhos utilizando *stent* em associação à ICP, sem, entretanto, separá-los daqueles em que só foi realizada angioplastia com balão, dois achados devem ser destacados:

- A adição desses novos trabalhos resultou no mesmo benefício da metanálise original favorecendo a ICP, com diminuição do risco em curto prazo de mortalidade (7% *vs.* 9%), reinfarto não fatal (3% *vs.* 7%), AVC (1% *vs.* 2%), e eventos combinados de morte, reinfarto não fatal e AVC (8% *vs.* 14%).
- Quando foram analisados os dados para os fibrinolíticos específicos, os mesmos benefícios foram confirmados. No acompanhamento de 6 e 18 meses, também se confirmaram os benefícios em termos de mortalidade, reinfarto não fatal, AVC e isquemia recorrente em favor da ICP primária.

Outro importante tópico se refere à ideia de que, nas primeiras horas, o benefício com o fibrinolítico seria superior ao da ICP. Esse mesmo grupo de estudos (PCAT) avaliou os resultados entre tratamento fibrinolítico e ICP primária em relação ao tempo decorrido entre o início dos sintomas e a randomização[93] em 6.763 pacientes de 22 estudos randomizados (incluindo pacientes tratados por ICP com implante de *stent*). O tempo médio decorrido entre os sintomas e a randomização foi de 142 minutos para o grupo fibrinolítico e de 140 minutos para angioplastia. Em contrapartida, o tempo médio para o tratamento foi de 19 e 76 minutos, respectivamente. A mortalidade global aos 30 dias no grupo submetido a tratamento fibrinolítico foi de 7,9% *vs.* 5,3% do grupo submetido à ICP primária ($p < 0,001$). Quando se avalia a mortalidade, em relação às diferentes horas de apresentação, verifica-se que a mortalidade em 30 dias nos pacientes tratados dentro da 1ª hora do início dos sintomas foi 6,0% para o grupo fibrinolítico e de 4,7% para a ICP. Na 2ª hora, foi de 6,2 *vs.* 4,2%; na 3ª hora, de 7,3 *vs.* 5,1%; e entre 3 e 6 horas, foi de 9,5 *vs.* 5,6%, respectivamente. Nesse sentido, houve tendência de benefício da ICP, independentemente do tempo de início dos sintomas e da chegada dos pacientes. Porém, esse benefício foi estatisticamente significativo apenas entre 3 e 6 horas[93].

Quando se avalia a ICP com a utilização dos *stents* em relação à ICP apenas com balão, também há dados consistentes na literatura que apoiam a utilização das endopróteses. Uma metanálise prévia incluiu nove estudos com vários tipos de *stents* (PASTA, ZWOLLE, PAMI STENT, STENTIM 2, PRISM, GRAMI, FRESCO, ESSEN e PSAAMI), com total de 2.578 pacientes randomizados, e 15% daqueles randomizados para ATC com balão acabaram recebendo *stent* (*crossover*)[94]. Não houve diferença de morbidade e mortalidade hospitalar entre os grupos ICP com balão *vs.* *stent* (1,7 *vs.* 2,1%, respectivamente; p = ns). A razão da maior mortalidade no grupo *stent* estava relacionada ao grande número de pacientes do STENT-PAMI (900 pacientes)[95], em que se observou menor propor-

ção de fluxo TIMI 3 no grupo *stent* em relação ao grupo submetido à ATC por balão (89,5 *vs.* 92,7%; p = 0,04). Com relação aos resultados referentes ao reinfarto, observa-se que os *stents* determinaram uma redução significativa de 2,5 para 0,9% (p = 0,002). Sendo assim, a análise dos resultados combinados de óbito, reinfarto e nova revascularização da lesão-alvo ao final de 30 dias mostrou redução de eventos de 9,4 para 4,5% no grupo com *stent* (p < 0,001). Por fim, constatou-se que a utilização de *stents* se associou a índices de reestenose sensivelmente inferiores (20,8 *vs.* 43%, com p < 0,001).

Corroboram com esses resultados uma metanálise publicada em 2005, com 4.433 pacientes, mostrando que o *stent* reduziu o reinfarto (OR 0,52; IC de 95% 0,31-0,87 com 30 dias; e OR 0,67; IC de 95% 0,45-0,98, com 1 ano), a revascularização da lesão-alvo (OR 0,45; IC de 95% 0,34-0,60, com 30 dias; OR 0,47; IC de 95% 0,38-0,57, com 1 ano). Não houve diferença em relação à mortalidade (OR 1,06 com 1 ano)[94,96].

Conclui-se, então, que os *stents* otimizaram os resultados da ICP, reduzindo o reinfarto, a revascularização da lesão-alvo e a reestenose no longo prazo, sem diminuírem a mortalidade. É importante ressaltar que isso confirma, no contexto das SCA, o que também já havia sido verificado em situações eletivas. Contudo, em algumas raras situações deve-se preferir a ATC convencional com balão, como em pacientes com contraindicação para clopidogrel (p. ex., trombocitopenia), envolvimento do tronco da coronária esquerda ou da presença de lesões extensas em várias artérias e que possam necessitar de CRM. A ICP apenas com balão também é preferida quando a artéria relacionada ao infarto não tem tamanho factível para implante de *stent*.

Stents farmacológicos *vs.* convencionais na angioplastia primária

No cenário da ICP primária, o implante de *stent* deve ser preferível à angioplastia com balão. Porém, assim demonstrado no contexto da DAC estável, apesar de os SF terem reduzido as taxas de reestenose em relação aos SC, no contexto do IAM ficou a dúvida com respeito ao possível incremento de trombose muito tardia dos SF de primeira geração[97,98]. Contudo, evidências mais recentes, avaliando os SF de nova geração com everolimus, demonstraram sua superioridade em relação aos SF de 1ª geração no cenário do IAM com supradesnível do segmento ST[99]. No estudo EXAMINATION com *stent* eluidor de everolimus *vs.* SC em 1.504 pacientes com IAM, não houve diferenças significativas para o desfecho primário de todas as causas de morte, reinfarto e qualquer revascularização, entre os dois grupos (11,9 *vs.* 14,2%, respectivamente, diferença -2,3%; 95% IC; -5,8, 1,1%; p = 0,19) aos 12 meses[100]. No entanto, os *stents* com eluição de everolimus foram associados a um menor risco de revascularização da lesão alvo (2,1% *vs.* 5,0%; p = 0,003) e menor risco de trombose de *stent* (0,5 *vs.* 1,9%; p = 0,02). No estudo COMFORTABLE AMI (*The Comparison of Biolimus Eluted From an Erodible Stent Coating With Bare-Metal Stents in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction*) foram avaliados pacientes submetidos a ICP primária com SC *vs.* SF eluídos com biolimus (e polímero biodegradável). O SF com biolimus apresentou um menor risco do desfecho composto de morte cardíaca, infarto do miocárdio pelo vaso-alvo e revascularização da lesão-alvo (4,3 *vs.* 8,7%; HR 0,49; 95% IC; 0,30-0,80; p = 0,004), bem como um menor risco de infarto do miocárdio do vaso-alvo (0,5% *vs.* 2,7%; HR 0,20; 95% IC; 0,06-0,69; p = 0,01) e uma tendência para um menor risco de trombose de *stent* (0,9 *vs.* 2,1%; HR 0,42; 95% IC; 0,15-1,19; p = 0,10)[101].

Esses resultados foram mantidos ao longo de 2 anos em análise combinada de ambos os estudos confirmando um menor risco de trombose de *stent* e reinfarto com os SF *vs.* SC[102]. No geral, esses resultados sugerem que a nova geração de SF é mais eficaz e potencialmente mais segura do que os SC durante a ICP primária no contexto do IAM com supradesnível do segmento ST.

Revascularização completa *vs.* apenas da lesão culpada no infarto agudo do miocárdio

O tratamento da artéria relacionada ao IAM (artéria culpada) com ICP melhora o prognóstico do paciente. Contudo, o papel da ICP em artérias não relacionadas ao infarto ainda não está bem estabelecido na literatura. No recente estudo PRAMI[103], realizado em cinco centros no Reino Unido, foram incluídos 465 pacientes com IAM submetidos a angioplastia primária. Os pacientes foram randomizados para uma estratégia de ICP preventiva (234 pacientes) ou "não preventiva" (231 pacientes). Foi definido como "ICP preventiva" o tratamento de outras artérias com mais de 50% de obstrução, além da artéria culpada pelo infarto, no mesmo procedimento do evento agudo. ICP subsequente após o procedimento *index* era recomendada somente em casos de angina refratária com evidência objetiva de isquemia. O desfecho primário do estudo foi o composto de morte por causas cardíacas, IAM não fatal e angina refratária. Em janeiro de 2013, análise interina do comitê de segurança do estudo recomendou a interrupção precoce do estudo. Durante um acompanhamento de 23 meses, o desfecho primário ocorreu em 21 pacientes do grupo ICP preventiva e em 53 pacientes do grupo ICP não preventiva (ICP somente da artéria relacionada ao infarto), o que se traduziu em uma incidência de 9 eventos por 100 pacientes e 23 por 100, respectivamente (HR no grupo ICP preventiva, 0,35; 95% IC; 0,21-0,58; p < 0,001). HR para os três componentes do desfecho primário foram 0,34 (95% IC; 0,11-1,08) para morte por causas cardíacas, 0,32 (95% IC; 0,13-0,75) para infarto não fatal, e 0,35 (95% IC; 0,18-0,69) para angina refratária. O estudo PRAMI demonstrou que a estratégia de tratar outras lesões "não culpadas" no mesmo procedimento (angioplastia preventiva) esteve associada a uma redução de ECAM. A redução relativa de 65% no risco de ECAM foi determinada por uma diminuição significativa no risco de infarto não fatal e angina refratária. Houve também uma tendência à redução do risco de mor-

te por causas cardíacas, mas o benefício não alcançou significância estatística. De acordo com o investigador principal do estudo, a estratégia de implantar *stents* adicionais em lesões não culpadas adicionou um tempo médio de 20 minutos ao procedimento, além da maior exposição radiológica.

É importante ressaltar que, de acordo com os *guidelines* (ACC/AHA 2013), a ICP não deve ser realizada em outras artérias, além da culpada pelo IAM, sem que haja evidências de comprometimento hemodinâmico (classe IIb). A Sociedade Europeia (ESC, 2012) recomenda que, com exceção do choque cardiogênico, a ICP deve ser limitada à artéria culpada (classe IIa, nível de evidência B).

Posteriormente o estudo CvLPRIT[104] randomizou 296 pacientes com quadro de IAM com supradesnível do segmento ST encaminhados para ICP primária em dois grupos: tratamento apenas da artéria culpada (n = 146) *vs.* tratamento da artéria culpada e revascularização completa das outras artérias (n = 150). Foram implantados 90% de SF no grupo lesão culpada e 95% no grupo revascularização completa. Após 1 ano de acompanhamento, pacientes do grupo revascularização completa apresentaram melhores resultados comparados ao tratamento isolado da lesão culpada: ECAM (mortalidade, IAM, insuficiência cardíaca e necessidade de nova revascularização) foi de 10% no grupo revascularização completa *vs.* 21,2% no grupo tratamento da lesão culpada apenas (p = 0,009). O tempo do procedimento (55 *vs.* 41 minutos, p < 0,001) e volume de contraste (250 *vs.* 190 mL, p < 0,001) foi maior no grupo revascularização completa. Não foram observadas diferenças quanto a sangramento maior, AVC e nefropatia induzida por contraste.

Uma metanálise recente englobando sete estudos randomizados, com total de 1.303 pacientes randomizados para revascularização completa *vs.* tratamento apenas da lesão culpada (incluindo a ICP estadiada, ou seja não realizada durante a ICP primária), evidenciou, no acompanhamento de 12 meses, uma redução de 41% de ECAM, 52% de infarto recorrente e 49% de revascularização repetida, e as causas de mortalidade cardiovascular não diferiram em ambas as estratégias[105].

Em conclusão, para pacientes com IAM com supradesnível do segmento ST submetidos a ICP primária, com base nas evidências disponíveis atualmente, a melhor opção é tratar sempre o vaso culpado. Além disso, deve-se tratar as demais lesões obstrutivas importantes, de preferência (e se possível) na mesma internação, mas estagiado. Ressalta-se que uma abordagem individualizada com base em recursos do centro, a experiência do operador e as características clínicas do paciente também devem ser consideradas, bem como sua condição hemodinâmica. A presença de insuficiência renal e oclusão coronária crônica total também irão influenciar essa decisão.

Trombectomia manual durante a ICP primária

Durante a ICP primária, a trombectomia manual pode reduzir a embolização distal e, assim, melhorar a perfusão microvascular. Estudos inciais, incluindo especialmente o TAPAS, bem como metanálise posterior, sugeriram que a trombectomia melhora desfechos substitutos e clínicos, porém os resultados ainda permaneciam conflitantes[106]. Recentemente, dois estudos contemporâneos evidenciaram que a tromboaspiração de rotina durante ICP primária falhou em demonstrar redução de eventos clínicos adversos. O primeiro deles foi o estudo TASTE, que randomizou 7.244 pacientes com IAM com supradesnível do segmento ST submetidos a ICP primária para receber tromboaspiração manual seguida por ICP (n = 3.621) ou ICP apenas (n = 3.623)[107]. O desfecho primário do estudo foi a mortalidade aos 30 dias, e como desfecho secundário foi avaliada a re-hospitalização por IAM e trombose de *stent* ambas aos 30 dias. A mortalidade por todas as causas ocorreu em 2,8% dos pacientes no grupo tromboaspiração (103/3.621) *vs.* 3,0% no grupo ICP apenas (10/3.623) (HR de 0,94; 95% IC; 0,72-1,22; p = 0,63). As taxas de hospitalização por IAM recorrente aos 30 dias foram de 0,5 e 0,9% nos dois grupos, respectivamente (HR de 0,61; 95% IC; 0,34-1,07; p = 0,09), e de trombose de *stent* 0,2 e 0,5%, respectivamente (HR de 0,47; 95% IC; 0,20-1,02; p = 0,06). Não houve diferenças significativas entre os dois grupos em relação à incidência de AVC ou complicações neurológicas no momento da alta (p = 0,87).

Outro estudo recente foi o TOTAL, que avaliou 10.732 pacientes com IAM com supradesnível do segmento ST submetidos a ICP primária para uma estratégia de trombectomia manual de rotina *vs.* ICP apenas[108]. O desfecho primário foi um composto de morte por causas cardiovasculares, IAM recorrente, choque cardiogênico, ou classe IV de insuficiência cardíaca pela New York Heart Association (NYHA) no prazo de 180 dias. O desfecho de segurança foi AVC aos 30 dias. O desfecho primário ocorreu em 347 dos 5.033 pacientes (6,9%) no grupo de trombectomia contra 351 de 5.030 pacientes (7,0%) no grupo ICP isolada (HR 0,99; 95% IC; 0,85-1,15; p = 0,86). As taxas de morte cardiovascular também foram similares (3,1 *vs.* 3,5%, respectivamente; HR 0,90; 95% IC; 0,73-1,12; p = 0,34). Contudo, a taxa de AVC aos 30 dias foi maior no grupo trombectomia, tendo ocorrido em 33 pacientes (0,7%) *vs.* 16 pacientes (0,3%) no grupo ICP isolada (HR de 2,06; 95% IC; 1,13-3,75; p = 0,02).

Em conclusão, nos pacientes com IAM com supradesnível do segmento ST submetidos a ICP primária, a trombectomia manual de rotina, em comparação com ICP isolada, não reduziu o risco de morte cardiovascular, infarto do miocárdio recorrente, choque cardiogênico ou insuficiência cardíaca classe funcional IV aos 180 dias, mas foi associada a um aumento da taxa de AVC aos 30 dias. Portanto, a trombectomia manual não deve ser realizada como procedimento de rotina, mas somente em situações com elevada carga trombótica de maneira individualizada.

Considerações finais

As técnicas de intervenção coronária percutânea das lesões coronárias vêm se desenvolvendo rapidamente e

tornaram-se uma ferramenta fundamental no manejo de pacientes com DAC.

Atualmente são obtidos índices de sucesso superiores a 95%, sendo os procedimentos realizados em pacientes com angina estável ou isquemia silenciosa, angina instável e com o diagnóstico de IAM.

■ Angina estável: o tratamento deve ser individualizado, estando particularmente indicada a ICP para melhora da qualidade de vida e alívio de sintomas em casos de persistência deles a despeito de tratamento clínico adequado.

■ Angina instável: foi constatado que, em pacientes de riscos alto e intermediário, a estratégia invasiva precoce é mais eficiente que o tratamento conservador no que se refere à prevenção de morte, infarto do miocárdio e necessidade de revascularização miocárdica de urgência.

■ IAM: em seus diversos contextos, a ICP é o tratamento de escolha, particularmente com a utilização dos *stents*, que otimizaram os resultados da ATC, reduzindo reinfarto, revascularização da lesão-alvo e reestenose no longo prazo.

Referências bibliográficas

1. Campos CAM, Yugar M, Petrizzo A, et al. Modificações evolutivas da necessidade de cirurgia de revascularização miocárdica de emergência em indivíduos submetidos à intervenção coronária percutânea – análise de 9.938 pacientes. Rev Bras Cardiol Invasiva. 2010;18:171-6.
2. Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, Ho KK, Popma JJ, Carrozza JP, et al. Clinical restenosis after coronary stenting: perspectives from multicenter clinical trials. J Am Coll Cardiol. 2002;40:2082-9.
3. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. N Engl J Med. 2002;346:1773-80.
4. Kirtane AJ, Gupta A, Iyengar S, Moses JW, Leon MB, Applegate R, et al. Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. Circulation. 2009;119:3198-206.
5. Urban P, Abizaid A, Banning A, Bartorelli AL, Baux AC, Dzavik V, et al. Stent thrombosis and bleeding complications after implantation of sirolimus-eluting coronary stents in an unselected worldwide population: a report from the e-SELECT (Multi-Center Post-Market Surveillance) registry. J Am Coll Cardiol. 2011;57:1445-54.
6. Urban P, Gershlick AH, Guagliumi G, Guyon P, Lotan C, Schofer J, et al. Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher registry. Circulation. 2006;113:1434-41.
7. Ribeiro EE, Ribeiro HB. Real-world use of drug-eluting stents: the importance of registries. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2010;95:131-4.
8. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F, et al. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117.762 patient-years of follow-up from randomized trials. Circulation. 2012;125:2873-91.
9. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Mariani A, Sabate M, Smits PC, et al. Clinical outcomes with bioabsorbable polymer versus durable polymer-based drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2014;63:299-307.
10. Stefanini GG, Byrne RA, Serruys PW, de Waha A, Meier B, Massberg S, et al. Biodegradable polymer drug-eluting stents reduce the risk of stent thrombosis at 4 years in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pooled analysis of individual patient data from the ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4, and LEADERS randomized trials. Eur Heart J. 2012;33:1214-22.
11. Lemos PA, Moulin B, Perin MA, Oliveira LA, Arruda JA, Lima VC, et al. Late clinical outcomes after implantation of drug-eluting stents coated with biodegradable polymers: 3-year follow-up of the PAINT randomised trial. Euro Intervention. 2012;8:117-9.
12. Ribeiro EE, Campos CM, Ribeiro HB, Lopes AC, Esper RB, Meirelles GX, et al. First-in-man randomised comparison of a novel sirolimus-eluting stent with abluminal biodegradable polymer and thin-strut cobalt-chromium alloy: INSPIRON-I trial. Euro Intervention. 2014;9:1380-4.
13. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, da Costa BR, Rutjes AW, Di Nisio M, et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. BMJ. 2014;348:g3859.
14. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J. 2014;35:2541-619.
15. Boudriot E, Thiele H, Walther T, Liebetrau C, Boeckstegers P, Pohl T, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in unprotected left main stem stenosis. J Am Coll Cardiol. 2011;57:538-45.
16. Buszman PE, Kiesz SR, Bochenek A, Peszek-Przybyla E, Szkrobka I, Debinski M, et al. Acute and late outcomes of unprotected left main stenting in comparison with surgical revascularization. J Am Coll Cardiol. 2008;51:538-45.
17. Park SJ, Kim YH, Park DW, Yun SC, Ahn JM, Song HG, et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. N Engl J Med. 2011;364:1718-27.
18. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. Lancet. 2013;381:639-50.
19. Lee PH, Ahn JM, Park SJ. Update on percutaneous intervention for left main coronary artery stenosis. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2015;13:933-43.
20. Cameron A, Davis KB, Green G, Schaff HV. Coronary bypass surgery with internal-thoracic-artery grafts – effects on survival over a 15-year period. N Engl J Med. 1996;334:216-9.
21. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med. 2007;356:1503-16.
22. Diamond GA, Kaul S. COURAGE under fire: on the management of stable coronary disease. J Am Coll Cardiol. 2007;50:1604-9.
23. Kereiakes DJ, Teirstein PS, Sarembock IJ, Holmes DR Jr., Krucoff MW, O'Neill WW, et al. The truth and consequences of the COURAGE trial. J Am Coll Cardiol. 2007;50:1598-603.
24. Aggarwal V, Rajpathak S, Singh M, Romick B, Srinivas VS. Clinical outcomes based on completeness of revascularisation in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of multivessel coronary artery disease studies. Euro Intervention. 2012;7:1095-102.
25. Pursnani S, Korley F, Gopaul R, Kanade P, Chandra N, Shaw RE, et al. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Circ Cardiovasc Interv. 2012;5:476-90.
26. Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, Mobius-Winkler S, Hambrecht R, Hueb W, et al. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery disease and myocardial ischemia: a collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. JAMA Intern Med. 2014; 174:232-40.
27. Pereira AC, Lopes NH, Soares PR, Krieger JE, de Oliveira SA, Cesar LA, et al. Clinical judgment and treatment options in stable multivessel coronary artery disease: results from the one-year follow-up of the MASS II (Medicine, Angioplasty, or Surgery Study II). J Am Coll Cardiol. 2006;48:948-53.
28. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2010;31:2501-55.
29. Measuring and improving quality of care: a report from the American Heart Association/American College of Cardiology First Scientific Forum on Assessment of Healthcare Quality in Cardiovascular Disease and Stroke. Circulation. 2000; 101:1483-93.
30. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. Circulation. 2003;107:2900-7.
31. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al. Investigators C. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. Circulation. 2008;117:1283-91.
32. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2002; 39:1151-8.
33. Brorsson B, Bernstein SJ, Brook RH, Werko L. Quality of life of chronic stable angina patients 4 years after coronary angioplasty or coronary artery bypass surgery. J Intern Med. 2001;249:47-57.
34. Serruys PW, Onuma Y, Garg S, Vranckx P, De Bruyne B, Morice MC, et al. Investigators AI. 5-year clinical outcomes of the ARTS II (Arterial Revascularization Therapies Study II) of the sirolimus-eluting stent in the treatment of patients with multivessel de novo coronary artery lesions. J Am Coll Cardiol. 2010;55:1093-101.
35. Rodriguez AE, Maree AO, Mieres J, Berrocal D, Grinfeld L, Fernandez-Pereira C, et al. Late loss of early benefit from drug-eluting stents when compared with bare-metal stents and coronary artery bypass surgery: 3 years follow-up of the ERACI III registry. Eur Heart J. 2007;28:2118-25.
36. Cameron A, Davis KB, Green GE, Myers WO, Pettinger M. Clinical implications of internal mammary artery bypass grafts: the Coronary Artery Surgery Study experience. Circulation. 1988;77:815-9.

37. Loop FD. A 20-year experience in coronary artery reoperation. Eur Heart J. 1989;10(Suppl H):78-84.
38. Lytle BW, Blackstone EH, Sabik JF, Houghtaling P, Loop FD, Cosgrove DM. The effect of bilateral internal thoracic artery grafting on survival during 20 postoperative years. Ann Thorac Surg. 2004;78:2005-12; discussion 2012-4.
39. Kurlansky PA, Traad EA, Dorman MJ, Galbut DL, Zucker M, Ebra G. Thirty-year follow-up defines survival benefit for second internal mammary artery in propensity-matched groups. Ann Thorac Surg. 2010;90:101-8.
40. Kukreja N, Serruys PW, De Bruyne B, Colombo A, Macaya C, Richardt G, et al.; Investigators A-I. Sirolimus-eluting stents, bare metal stents or coronary artery bypass grafting for patients with multivessel disease including involvement of the proximal left anterior descending artery: analysis of the Arterial Revascularization Therapies study part 2 (ARTS-II). Heart. 2009;95:1061-6.
41. Thiele H, Neumann-Schniedewind P, Jacobs S, Boudriot E, Walther T, Mohr FW, Schuler G, Falk V. Randomized comparison of minimally invasive direct coronary artery bypass surgery versus sirolimus-eluting stenting in isolated proximal left anterior descending coronary artery stenosis. J Am Coll Cardiol. 2009;53:2324-31.
42. Park DW, Kim YH, Song HG, Ahn JM, Oh J, Kim WJ, et al. Long-term comparison of drug-eluting stents and coronary artery bypass grafting for multivessel coronary revascularization: 5-year outcomes from the Asan Medical Center-Multivessel Revascularization Registry. J Am Coll Cardiol. 2011;57:128-37.
43. Hannan EL, Wu C, Walford G, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, et al. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. N Engl J Med. 2008;358:331-41.
44. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, O'Brien SM, Peterson ED, Kolm P, et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. N Engl J Med. 2012;366:1467-76.
45. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, Cesar LA, Luz PL, Puig LB, et al. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. J Am Coll Cardiol. 2004;43:1743-51.
46. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. Lancet. 2013;381:629-38.
47. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2005;26:804-47.
48. Palmerini T, Marzocchi A, Marrozzini C, Ortolani P, Saia F, Savini C, et al. Comparison between coronary angioplasty and coronary artery bypass surgery for the treatment of unprotected left main coronary artery stenosis (the Bologna Registry). Am J Cardiol. 2006;98:54-9.
49. Chieffo A, Meliga E, Latib A, Park SJ, Onuma Y, Capranzano P, et al. Drug-eluting stent for left main coronary artery disease. The DELTA registry: a multicenter registry evaluating percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for left main treatment. JACC Cardiovasc Interv. 2012;5:718-27.
50. Park DW, Seung KB, Kim YH, Lee JY, Kim WJ, Kang SJ, et al. Long-term safety and efficacy of stenting versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: 5-year results from the MAIN-COMPARE (Revascularization for Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis: Comparison of Percutaneous Coronary Angioplasty Versus Surgical Revascularization) registry. J Am Coll Cardiol. 2010;56:117-24.
51. Ferrante G, Presbitero P, Valgimigli M, Morice MC, Pagnotta P, Belli G, et al. Percutaneous coronary intervention versus bypass surgery for left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomised trials. EuroIntervention. 2011;7:738-46, 1.
52. Banning AP, Westaby S, Morice MC, Kappetein AP, Mohr FW, Berti S, et al. Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or 3-vessel coronary artery disease: comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxel-eluting stents. J Am Coll Cardiol. 2010;55:1067-75.
53. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, Banning AP, Serruys PW, Mohr FW, et al.; Investigators S. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. Eur J Cardiothorac Surg. 2013;43:1006-13.
54. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al.; Investigators FT. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. N Engl J Med. 2012;367:2375-84.
55. Dangas GD, Farkouh ME, Sleeper LA, Yang M, Schoos MM, Macaya C, et al.; and Investigators F. Long-term outcome of PCI versus CABG in insulin and non-insulin-treated diabetic patients: results from the FREEDOM trial. J Am Coll Cardiol. 2014;64:1189-97.
56. Yan BP, Clark DJ, Buxton B, Ajani AE, Smith JA, Duffy SJ, et al.; Australasian Society of C, Thoracic S and Melbourne Interventional G. Clinical characteristics and early mortality of patients undergoing coronary artery bypass grafting compared to percutaneous coronary intervention: insights from the Australasian Society of Cardiac and Thoracic Surgeons (ASCTS) and the Melbourne Interventional Group (MIG) Registries. Heart Lung Circ. 2009;18:184-90.
57. Head SJ, Kaul S, Mack MJ, Serruys PW, Taggart DP, Holmes DR, Jr., et al. The rationale for Heart Team decision-making for patients with stable, complex coronary artery disease. Eur Heart J. 2013;34:2510-8.
58. Hausmann D, Erbel R, Alibelli-Chemarin MJ, Boksch W, Caracciolo E, Cohn JM, et al. The safety of intracoronary ultrasound. A multicenter survey of 2207 examinations. Circulation. 1995;91:623-30.
59. Mariani J Jr., Guedes C, Soares P, Zalc S, Campos CM, Lopes AC, et al. Intravascular ultrasound guidance to minimize the use of iodine contrast in percutaneous coronary intervention: the MOZART (Minimizing cOntrast utiliZation With IVUS Guidance in coRonary angioplasTy) randomized controlled trial. JACC Cardiovasc Interv. 2014;7:1287-93.
60. Zhang Y, Farooq V, Garcia-Garcia HM, Bourantas CV, Tian N, Dong S, et al. Comparison of intravascular ultrasound versus angiography-guided drug-eluting stent implantation: a meta-analysis of one randomised trial and ten observational studies involving 19,619 patients. Euro Intervention. 2012;8:855-65.
61. Prati F, Di Vito L, Biondi-Zoccai G, Occhipinti M, La Manna A, Tamburino C, et al. Angiography alone versus angiography plus optical coherence tomography to guide decision-making during percutaneous coronary intervention: the Centro per la Lotta contro l'Infarto-Optimisation of Percutaneous Coronary Intervention (CLI-OPCI) study. Euro Intervention. 2012;8:823-9.
62. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. N Engl J Med. 2009;360:213-24.
63. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. N Engl J Med. 2012;367:991-1001.
64. McCullough PA, O'Neill WW, Graham M, Stomel RJ, Rogers F, David S, et al. A prospective randomized trial of triage angiography in acute coronary syndromes ineligible for thrombolytic therapy. Results of the medicine versus angiography in thrombolytic exclusion (MATE) trial. J Am Coll Cardiol. 1998;32:596-605.
65. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. N Engl J Med. 1998;338:1785-92.
66. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. Lancet. 1999;354:708-15.
67. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. N Engl J Med. 2001;344:1879-87.
68. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. Randomized Intervention Trial of unstable Angina. Lancet. 2002;360:743-51.
69. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PH, Janus CL, Bendermacher PE, et al. Invasive versus conservative treatment in unstable coronary syndromes I. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2005;353:1095-104.
70. Hirsch A, Windhausen F, Tijssen JG, Verheugt FW, Cornel JH, de Winter RJ. Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes i. Long-term outcome after an early invasive versus selective invasive treatment strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and elevated cardiac troponin T (the ICTUS trial): a follow-up study. Lancet. 2007;369:827-35.
71. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. J Am Coll Cardiol. 2006;48:1319-25.
72. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, et al. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. J Am Coll Cardiol. 2010;55:2435-45.
73. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, et al Impact of delay to angioplasty in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) trial. J Am Coll Cardiol. 2010;55:1416-24.
74. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med. 2001;345:494-502.
75. Hongo RH, Ley J, Dick SE, Yee RR. The effect of clopidogrel in combination with aspirin when given before coronary artery bypass grafting. J Am Coll Cardiol. 2002;40:231-7.
76. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, Bittl JA, Byrne JG, Fletcher BJ, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Circulation. 2014;130:1749-67.
77. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2009;373:723-31.

78. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. Circulation. 2008;118:1626-36.
79. Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H, et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. Lancet. 2010;375:283-93.
80. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009;361:1045-57.
81. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, et al.; and Investigators A. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2013;369:999-1010.
82. Bellemain-Appaix A, O'Connor SA, Silvain J, Cucherat M, Beygui F, Barthelemy O, et al.; and Group A. Association of clopidogrel pretreatment with mortality, cardiovascular events, and major bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2012;308:2507-16.
83. Widimsky P, Motovska Z, Simek S, Kala P, Pudil R, Holm F, et al.; and Investigators P-T. Clopidogrel pre-treatment in stable angina: for all patients > 6 h before elective coronary angiography or only for angiographically selected patients a few minutes before PCI? A randomized multicentre trial PRAGUE-8. Eur Heart J. 2008;29:1495-503.
84. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gatto L, Colonna G, Montinaro A; and Investigators A-P. Effectiveness of in-laboratory high-dose clopidogrel loading versus routine pre-load in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-5 PRELOAD (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) randomized trial. J Am Coll Cardiol. 2010; 56:550-7.
85. Capodanno D and Angiolillo DJ. Pretreatment with antiplatelet drugs in invasively managed patients with coronary artery disease in the contemporary era: review of the evidence and practice guidelines. Circ Cardiovasc Interv. 2015;8:e002301.
86. Bernlochner I, Sibbing D. Thienopyridines and other ADP-receptor antagonists. Handb Exp Pharmacol. 2012:165-98.
87. Ribeiro EE, Silva LA, Carneiro R, D'Oliveira LG, Gasquez A, Amino JG, et al. Randomized trial of direct coronary angioplasty versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 1993;22:376-80.
88. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, Grines CL, Zijlstra F, Garcia E, et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review. JAMA. 1997;278:2093-8.
89. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet. 1988; 2:349-60.
90. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Lancet. 1986;1:397-402.
91. Hartzler GO, Rutherford BD, McConahay DR. Percutaneous transluminal coronary angioplasty: application for acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1984;53:117C-121C.
92. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. Lancet. 2003;361:13-20.
93. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. Eur Heart J. 2006;27:779-88.
94. Ribeiro E, Petrizzo A, Carneiro R. Quais os resultados imediatos e tardios da angioplastia coronária primária? Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2000;2:227-32.
95. Grines CL, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos LA, Giambartolomei A, Brodie BR, et al. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. N Engl J Med. 1999;341:1949-56.
96. Nordmann AJ, Bucher H, Hengstler P, Harr T, Young J. Primary stenting versus primary balloon angioplasty for treating acute myocardial infarction. Cochrane Database Syst Rev. 2005:CD005313.
97. Kalesan B, Pilgrim T, Heinimann K, Raber L, Stefanini GG, Valgimigli M, et al. Comparison of drug-eluting stents with bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Eur Heart J. 2012;33:977-87.
98. Nakazawa G, Finn AV, Vorpahl M, Ladich ER, Kolodgie FD, Virmani R. Coronary responses and differential mechanisms of late stent thrombosis attributed to first-generation sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. J Am Coll Cardiol. 2011;57:390-8.
99. Hofma SH, Brouwer J, Velders MA, van't Hof AW, Smits PC, Quere M, et al. Second-generation everolimus-eluting stents versus first-generation sirolimus-eluting stents in acute myocardial infarction. 1-year results of the randomized XAMI (XienceV Stent vs. Cypher Stent in Primary PCI for Acute Myocardial Infarction) trial. J Am Coll Cardiol. 2012;60:381-7.
100. Sabate M, Cequier A, Iniguez A, Serra A, Hernandez-Antolin R, Mainar V, et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. Lancet. 2012;380:1482-90.
101. Raber L, Kelbaek H, Ostojic M, Baumbach A, Heg D, Tuller D, et al.; and Investigators CAT. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. JAMA. 2012 ;308:777-87.
102. Sabate M, Raber L, Heg D, Brugaletta S, Kelbaek H, Cequier A, et al. Comparison of newer-generation drug-eluting with bare-metal stents in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: a pooled analysis of the EXAMINATION (clinical Evaluation of the Xience-V stent in Acute Myocardial INfArcTION) and COMFORTABLE-AMI (Comparison of Biolimus Eluted From an Erodible Stent Coating With Bare Metal Stents in Acute ST-Elevation Myocardial Infarction) trials. JACC Cardiovasc Interv. 2014;7:55-63.
103. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, Chase AJ, Edwards RJ, Hughes LO, et al.; and Investigators P. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. N Engl J Med. 2013;369:1115-23.
104. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, Greenwood JP, Sasikaran T, Curzen N, et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. J Am Coll Cardiol. 2015;65:963-72.
105. Kowalewski M, Schulze V, Berti S, Waksman R, Kubica J, Kolodziejczak M, et al. Complete revascularisation in ST-elevation myocardial infarction and multivessel disease: meta-analysis of randomised controlled trials. Heart. 2015; 101:1309-17.
106. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Neumann FJ, Chiariello M. Adjunctive mechanical devices to prevent distal embolization in patients undergoing mechanical revascularization for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. Am Heart J. 2007;153:343-53.
107. Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, Omerovic E, Gudnason T, Maeng M, et al.; and Trial T. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. N Engl J Med. 2013;369:1587-97.
108. Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, Meeks B, Pogue J, Rokoss MJ, et al.; and Investigators T. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. N Engl J Med. 2015;372:1389-98.
109. Pursnani S, Korley F, Gopaul R, Kanade P, Chandra N, Shaw RE, et al. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Circ Cardiovasc Interv. 2012;5:476-90.
110. Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, Möbius-Winkler S, Hambrecht R, Hueb W, et al. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery disease and myocardial ischemia: a collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. JAMA Intern Med. 2014;174(2):232-240.
111. Hamm CW, Bertrand M, Braunwald E. Acute coronary syndrome without ST elevation: implementation of new guidelines. Lancet. 2001;358(9292):1533-8.

Miocardites, Pericardiopatias e Tumores do Coração

Carlos Henrique Del Carlo
Antonio Carlos Pereira-Barretto

SUMÁRIO

Miocardites

Introdução

A miocardite é uma doença inflamatória do miocárdio, caracterizada por infiltrado inflamatório com necrose e/ou degeneração dos miócitos adjacentes[1]. A apresentação clínica da miocardite varia desde pacientes assintomáticos ou com sintomas sutis até insuficiência cardíaca rapidamente progressiva e arritmia cardíaca, que são frequentemente fatais. A miocardite é descrita como uma cardiomiopatia inflamatória, sendo seu diagnóstico estabelecido por critérios histológicos, imunológicos e imuno-histoquímicos[2].

A real incidência da miocardite é difícil de ser estabelecida por conta da grande variedade de etiologia e do quadro clínico heterogêneo, como consequência, a doença acaba não sendo diagnosticada. O ensaio clínico *Myocarditis Treatment Trial* descreveu uma incidência de 9,6% para a miocardite comprovada por biópsia endomiocárdica[3]. Outros estudos descreveram a miocardite como causa de 9,2% dos casos de miocardiopatia dilatada[4] e esteve presente entre 8,6 a 12% dos adultos jovens que apresentaram morte súbita[4,5]. Relatos de autópsias estimam uma incidência entre 0,2 e 12%[6].

A miocardite ocorre mais frequentemente em adultos jovens do sexo masculino, sendo uma das principais causas de morte súbita em pessoas com menos de 40 anos e crianças[7].

A evolução dos métodos para o diagnóstico da miocardite, como cintilografia miocárdica, ressonância magnética (RM) e novas técnicas de pesquisa viral e de imuno-histoquímica pela biópsia endomiocárdica, tem permitido uma melhor compreensão da doença e possibilitado a melhora na sensibilidade diagnóstica, além da identificação do fator etiológico com impacto positivo na terapêutica.

Etiologia

A miocardite é causada por uma ampla variedade de agentes infecciosos e não infecciosos, como distúrbios autoimunes e agentes exógenos; das causas infecciosas, as infecções virais são as mais frequentes, mas bactérias, fungos, protozoários e helmintos também podem estar envolvidos[8]. Até 1990, os vírus mais frequentemente identificados como causadores de miocardite eram os enterovírus (incluindo o Coxsackie vírus). Em um estudo com 245 pacientes que apresentavam miocardiopatia dilatada sem etiologia definida, foi identificada a presença de genoma viral em 67,4% dos casos, sendo os mais comuns: parvovírus B19 (51,4%), herpes-vírus humano 6 (21,6%), enterovírus (9,4%), Epstein-Barr (2%), adenovírus (1,6%) e citomegalovírus (0,8%). Em 27,3% dos casos foi observada uma infecção viral múltipla, sugerindo que a persistência de diversas viroses possa fazer parte da

patogenia da miocardiopatia dilatada mais frequentemente do que se tem suspeitado[9].

Algumas regiões apresentam maior incidência de determinada etiologia, como a doença de Chagas, causada pelo *Trypanosoma cruzi*, na América do Sul. No Brasil, ela continua sendo a principal causa de miocardite. Atualmente, observamos incidência elevada de inflamação do miocárdio em pacientes com aids. Pacientes portadores do vírus HIV podem desenvolver miocardite causada pelo próprio vírus ou em razão de infecções oportunistas. Herskowitz et al. detectaram miocardite pela biópsia endomiocárdica em 52% dos pacientes que apresentavam aids em estágio avançado associada à discinesia do ventrículo esquerdo[10]. Em outro estudo, em que foram avaliados pacientes que morreram infectados pelo vírus do HIV, a análise histopatológica revelou a presença de critérios para miocardite em 67% dos casos[11]. No Quadro 1 estão relacionados os agentes etiológicos que podem causar miocardite infecciosa e não infecciosa[8].

Fisiopatologia

A fisiopatologia da miocardite nos seres humanos não é totalmente compreendida. Acredita-se que o mecanismo fisiopatológico da miocardite represente uma delicada interação entre o agente agressor (geralmente viral) e a resposta imune do hospedeiro no combate e eliminação desse agente agressor (Figura 1). Após o vírus invadir os miócitos, a replicação viral acarreta necrose do miócito (fase aguda). Nesse momento, há ativação do sistema imune do hospedeiro e diferentes células de defesa são ativadas, incluindo as células *natural-killer* e macrófagos, os quais penetram na área afetada. Dessa forma, a necro-

Figura 1. Esquema da fisiopatologia da miocardite.

Quadro 1. Causas de miocardite

Causas infecciosas	
Vírus	Picornavírus (coxsackie A + B, ecovírus, poliovírus, hepatitisvírus), ortomixovírus (*influenza*), paramixovírus (vírus respiratório sincial, caxumba), togavírus (rubéola), flavivírus (dengue, febre amarela), adenovírus (A 1, 2, 3, e 5), eritrovírus (1 [B19V] e 2), herpes-vírus (vírus do herpes humano 6 A/B, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, vírus da varicela-zóster), retrovírus (HIV)
Bactérias	*Chlamydia* (*C. pneumonia/psittacosis*), *Haemophilus influence, Legionella pneumophilia, Brucella clostridium, Francisella tularensis, Neisseria meningitis, Mycobacterium* (tuberculose), *Salmonella, Staphylococcus, Streptococcus A, S. pneumonia, tularemia, tetanus, syphilis, Vibrio cholera*
Espiroquetas	*Borrelia recurrentis, Leptospira, Treponema pallidum*
Riquetsias	*Coxiella burnetii, R. rickettsii/prowazekii*
Fungos	*Actinomyces, Aspergillus, Candida, Cryptococcus, Histoplasma, Nocardia*
Protozoários	*Entamoebahistolytica, Leishmania, Plasmodium falciparum, Trypanosoma cruzi, Trypanosoma brucei, Toxoplasma gondii*
Helmintos	*Ascaris, Echinococcus granulosus, Schistosoma, Trichinellaspiralis, Wuchereria bancrofti*
Causas não infecciosas	
Doenças autoimunes	Dematomiosite, doença intestinal inflamatória, artrite reumatoide, síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, granulomatose de Wegener, granulomatose, miocardite por células gigantes
Reações de hipersensibilidade (fármacos)	Aminofilina, anfetaminas, antracíclicos, catecolaminas, cloranfenicol, ciclofosfamida, doxorubicina, 5-fluoruracila, fenitoína, mesilato, metilsergide, trastuzumabe, zidovudina
Reações de hipersensibilidade	Abelha, vespa, aranha viúva-negra, escorpião, cobra
Doenças sistêmicas	Síndrome de Churg-Strauss, doenças do colágeno, sarcoidose, doença de Kawasaki, esclerodermia
Outros	Infarto agudo do miocárdio, hipotermia, rejeição do transplante, radiação

Adaptado de: I Diretriz Brasileira de Miocardites e Pericardites, 2013[8].

se dos miócitos é desencadeada pela ação direta do vírus, por efeito citotóxico dos mediadores inflamatórios e produtos do estresse oxidativo. Esta fase subaguda inicia-se no 4º dia até o 14º dia da inoculação, sendo caracterizada por maior dano celular. O infiltrado de linfócitos T atinge o seu pico em 7 a 14 dias após a penetração do agente infeccioso. A fase crônica tem início a partir do 15º dia e segue até o 90º dia após a inoculação viral. Esta fase é caracterizada pelo remodelamento ventricular e desenvolvimento da cardiomiopatia dilatada. Na maioria dos pacientes, à medida que o vírus é eliminado, a resposta imunológica contra o agressor é atenuada e a função ventricular retorna ao normal, sem efeitos prejudiciais negativos no longo prazo[6,12].

Acredita-se que a predisposição genética seja um fator importante no desenvolvimento da miocardite viral ou por autoimunidade,bem como sua progressão para cardiomiopatia dilatada em seres humanos. A progressão da miocardite para cardiomiopatia dilatada parece ocorrer predominantemente em pacientes com inflamação miocárdica crônica, em que o agente infeccioso não pôde ser eliminado ou tenha ocorrido o desenvolvimento de autoanticorpos dirigidos contra as proteínas estruturais do miocárdio[13].

Patologia

Os Critérios de Dallas, publicados em 1986, estabeleceram uma classificação histopatológica para as miocardites. A miocardite ativa é confirmada quando observamos um infiltrado inflamatório associado à presença de necrose ou degeneração dos miócitos adjacentes, enquanto miocardite limítrofe é diagnosticada quando ocorre a presença de infiltrado inflamatório esparso ou com ausência de degeneração miocítica associada. A inflamação pode ser leve, moderada ou intensa e acometer o coração de uma forma focal ou difusa. Entretanto, pode ser difícil caracterizar a miocardite usando os critérios de Dallas, por conta basicamente de dois fatores principais: o primeiro é relativo à variação que ocorre entre os observadores e o segundo é em razão do erro amostral, ou seja, o fragmento coletado na biópsia pode não apresentar processo inflamatório apesar de a doença estar presente, o que ocorre geralmente na miocardite focal. Tem-se proposto que o diagnóstico histológico de inflamação se faça por meio da contagem de linfócitos, macrófagos e expressão HLA-DR pela técnica de imuno-histoquímica.

- Miocardite fulminante: tem como causa mais comum uma miocardite linfocítica difusa, com edema intersticial e miocitólise. Apresenta boa resposta ao tratamento imunossupressor. O diagnóstico diferencial por meio da biópsia endomiocárdica, com miocardite de células gigantes ou miocardite eosinofílica necrotizante, tem importância prognóstica.
- Miocardite de células gigantes: inflamação crônica difusa acompanhada de células gigantes, ocorrendo geralmente em pacientes com outras doenças autoimunes.
- Miocardite necrotizante eosinofílica: é uma condição rara, com infiltrado inflamatório difuso, predomínio de eosinófilos e extensa necrose.
- Miocardite aguda: a biópsia endomiocárdica revela diferentes intensidades de inflamação, geralmente um infiltrado linfo-histiocitário, edema intracelular e intersticial, com presença de miocitólise focal ou difusa.
- Miocardite crônica ativa: é uma forma frequente de miocardite em adultos. A biópsia endomiocárdica mostra miocardite linfocítica ativa ou *borderline*, alterações degenerativas da fibra com hipertrofia e fibrose intersticial. A contagem de linfócitos pode melhorar a acuidade do diagnóstico: mais de 7 linfócitos/mm^2: miocardite discreta; e mais de 14 mm^2: miocardite moderada.
- Doenças de depósito: colorações específicas para amiloide, ferro, mucopolissacarídeos e outras devem ser realizadas. A microscopia eletrônica auxilia e muitas vezes confirma o diagnóstico.

Diagnóstico

A avaliação diagnóstica da miocardite se faz inicialmente por meio da suspeita clínica, associada com exames diagnósticos não invasivos. A hipótese diagnóstica de miocardite deve sempre ser lembrada como causa de cardiopatia, quando um quadro de insuficiência cardíaca ou de arritmia surge repentinamente num paciente jovem e hígido. Entretanto, o diagnóstico de miocardite acaba não sendo confirmado, pois a minoria dos pacientes com suspeita de miocardite é submetida à biópsia endomiocárdica do ventrículo direito para confirmação da agressão inflamatória do miocárdio[6]. Em todos os casos de suspeita de miocardite é obrigatório excluir doença arterial coronária ou outras doenças cardiovasculares que possam explicar a apresentação clínica[13].

Quadro clínico

As manifestações clínicas da miocardite são bastante variáveis, dependendo da intensidade e da extensão do processo inflamatório no miocárdio. A inflamação miocárdica pode ser focal ou difusa e acometer uma ou todas as câmaras cardíacas. Assim, as manifestações clínicas da miocardite podem variar de uma forma assintomática ou com sinais inespecíficos, até quadro de choque cardiogênico e morte súbita[14]. Apesar de a infecção viral ser implicada como a principal causa de miocardite, a presença de infecção (respiratória, gastrintestinal ou sistêmica) foi observada em apenas 30% dos pacientes[6].

Com relação à apresentação clínica, os sintomas mais frequentemente descritos são a dor torácica aguda, semelhante à dor anginosa, associada a alterações transitórias no eletrocardiograma (ECG) e elevação dos marcadores de necrose miocárdica (pseudoinfarto). A dor torácica geralmente reflete acometimento pericárdico (miopericardite).

A disfunção ventricular na miocardite pode se manifestar por sintomas de dispneia e/ou fadiga, associados

ou não a sinais de insuficiência cardíaca direita e/ou esquerda. Esses sintomas podem ter início de forma aguda ou evoluir cronicamente (> 3 meses). Estima-se que a prevalência da insuficiência cardíaca na miocardite aguda seja de 9 a 10%[15,16].

Entre as arritmias cardíacas, a taquicardia sinusal é a alteração mais frequente na miocardite aguda, mas extrassístoles atriais e ventriculares são comumente observadas. A inflamação do miocárdio é a causa do distúrbio no sistema de condução cardíaco e apresenta intensidade variada. Com relação às bradiarritmias, a síncope secundária a bloqueio atrioventricular (BAV) também pode ocorrer, tanto nas miocardites infecciosas quanto nas formas imunomediadas. A miocardite aguda pode levar a morte súbita em razão de taquicardia ou fibrilação ventricular; entretanto, o BAV total, que geralmente é transitório, pode ser a causa de morte súbita em certos casos[17]. Em uma série de casos de autopsia, em pacientes com morte súbita na ausência de doença cardíaca conhecida, a miocardite foi responsável por 22% dos casos[18].

Ao exame físico, pode-se observar sinais de sobrecarga de volume e disfunção ventricular nos pacientes sintomáticos. O ritmo de galope protodiastólico é um importante sinal de disfunção ventricular, principalmente na presença de comprometimento biventricular associado a sinais de congestão pulmonar e sistêmica. Na presença de dilatação das câmaras cardíacas, pode-se auscultar sopro de insuficiência mitral e/ou tricúspide. O atrito pericárdico pode estar presente quando a miocardite está associada à pericardite (miopericardite).

Exames complementares

Avaliação laboratorial

Os marcadores inflamatórios, como a velocidade de hemossedimentação e a proteína C-reativa, podem estar elevados ou não, e a sua elevação pode ser secundária ao processo inflamatório do miocárdio, pericárdio ou representar a manifestação da doença autoimune ou de hipersensibilidade[6].

A elevação dos marcadores de lesão miocárdica refletindo a necrose do miócito pode ser detectada dependendo da fase evolutiva e da extensão da agressão inflamatória. Assim, a sua elevação pode ocorrer em alguns casos de miocardite. As enzimas CPK e CK-MB têm baixo valor preditivo e pouca utilidade no diagnóstico. A dosagem das troponinas cardíacas T ou I são melhores para avaliar o quadro clínico suspeito de miocardite e a sua presença confere pior prognóstico; entretanto, quando normais não excluem o diagnóstico de miocardite[19]. Estudos mostram que a troponina T com valor de corte acima de 0,1 ng/mL tem sensibilidade de 53% para detectar miocardite, especificidade de 94%, valor preditivo positivo de 93% e valor preditivo negativo de 56%. A troponina I apresenta sensibilidade e especificidade menores, respectivamente 34 e 89%[20,21]. A elevação persistente dos marcadores de lesão miocárdica é indicativa de necrose em curso.

A sorologia viral, por conta de sua baixa sensibilidade e especificidade pela infecção viral miocárdica, não deve ser utilizada de forma rotineira para a investigação diagnóstica da miocardite. Por outro lado, em razão da alta prevalência da doença de Chagas no Brasil, ela deve ser investigada de forma rotineira nos pacientes de áreas endêmicas com suspeita de miocardite. Todos os pacientes também devem ser investigados para doenças sistêmicas inflamatórias autoimunes, como lúpus, artrite reumatoide, sarcoidose, Churg-Strauss e doença celíaca[6].

Eletrocardiograma

As alterações eletrocardiográficas na miocardite dependem da fase evolutiva da doença, em que se encontra a agressão inflamatória miocárdica[6]. O ECG está quase sempre alterado na miocardite, e em alguns casos pode simular a presença de isquemia miocárdica, evidenciando elevação do segmento ST em 54% dos pacientes, onda T invertida em 27%, onda Q em 18 a 27% e depressão do segmento ST em 18% dos casos[22,23]. Também podem ser observadas extrassístoles atriais e ventriculares, fibrilação atrial ou ventricular, *torsade de pointes* e alteração de condução atrioventricular e intraventricular[24,25].

Ecocardiograma

Todos os pacientes com suspeita clínica de miocardite devem ser submetidos ao ecocardiograma transtorácico. Os achados ao ecocardiograma na miocardite são inespecíficos, e as alterações observadas refletem a agressão inflamatória miocárdica e as consequências desta sobre a função e a remodelação ventricular. O ecocardiograma pode revelar disfunção ventricular esquerda, difusa ou regional, diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, disfunção diastólica e trombos intraventriculares. A presença de disfunção ventricular direita é incomum e, quando ocorre, indica pior prognóstico. O ecocardiograma tem importante papel no diagnóstico diferencial da miocardite com outras patologias que tenham a mesma forma clínica de apresentação – como doenças valvulares agudas, cardiomiopatia inflamatória de Takotsubo e infarto agudo do miocárdio – além de servir como um guia durante a realização da biópsia endomiocárdica[6].

Ressonância magnética cardíaca

A RM do coração permite a caracterização tecidual de forma não invasiva do miocárdio, possibilitando identificar tanto a lesão miocárdica inflamatória das fases aguda e subaguda quanto as lesões cicatriciais, frequentemente presentes na fase crônica da doença[6]. A RMC está indicada na avaliação diagnóstica dos pacientes com suspeita de miocardite e nos portadores de disfunção ventricular de início recente com suspeita de miocardite prévia. O exame deve ser realizado precocemente a partir da suspeita clínica, nos pacientes estáveis antes da biópsia endomiocárdica, sendo contraindicado nos pacientes com miocardite fulminante e com instabilidade hemodinâmica. O exame deve ser repetido após 4 a 12 semanas do epi-

sódio agudo para avaliar a evolução do processo inflamatório[6].

As imagens adquiridas pela técnica das sequências ponderadas em T2 permitem avaliar o edema miocárdico secundário ao processo inflamatório nos pacientes com miocardite aguda, e podem ser tanto do tipo regional quanto global. Na técnica do realce global precoce, as imagens após a administração do gadolínio representam as áreas mais acometidas pela lesão inflamatória. A técnica do realce tardio, por sua vez, permite avaliar as regiões de lesão miocárdica irreversível, o que permite identificar as regiões de necrose, no caso das miocardites agudas ou subagudas, e as regiões de fibrose nas miocardites crônicas. Os melhores resultados, com relação à acurácia diagnóstica, são obtidos por meio da combinação dos três critérios diagnósticos (Figura 2). À presença de pelo menos um dos critérios já descritos (qualquer um dos três), a RMC mostra sensibilidade de 88%, especificidade de 48%, valor preditivo positivo (VPP) de 68%, valor preditivo negativo (VPN) de 68% e acurácia de 70%. Na presença de dois dos critérios, a RMC registra sensibilidade de 67%, especificidade de 91%, valor preditivo positivo (VPP) de 91%, valor preditivo negativo (VPN) de 69% e acurácia de 78%[6].

Angiotomografia de coronárias

A angiotomografia coronária pode ser utilizada no diagnóstico diferencial com a síndrome coronária aguda, para excluir a presença de doença arterial coronária obstrutiva grave nos pacientes com quadro sugestivo de infarto do miocárdio (dor precordial, elevação dos marcadores de necrose miocárdica e alterações eletrocardiográficas)[6].

Medicina nuclear

A cintilografia miocárdica é utilizada há mais de três décadas para diagnosticar a inflamação do músculo cardíaco. Podem ser utilizados como radiotraçador o gálio-67 ou o índio-111. As principais aplicações da medicina nuclear na miocardite estão relacionadas a avaliação da função ventricular esquerda, detecção de inflamação cardíaca, identificação de subtipos de miocardites e monitoração da resposta terapêutica[6]. Camargo et al., em estudo no qual foi usado o gálio, evidenciaram uma sensibilidade de 87% e especificidade de 81% com esse método[26]. As diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia não recomendam a utilização rotineira da medicina nuclear para o diagnóstico da miocardite por conta dos riscos de exposição à radiação e baixa disponibilidade do método, com exceção da utilização do gálio na suspeita de sarcoidose cardíaca. A presença de doença extracardíaca pode sugerir o diagnóstico de sarcoidose cardíaca[13].

Biópsia endomiocárdica

A biópsia endomiocárdica é considerada o método "padrão ouro" para o diagnóstico da miocardite, permitindo o diagnóstico da inflamação miocárdica com ou sem persistência viral (Figura 3). A biópsia endomiocárdica tem importante papel na investigação do fator causal da miocardite, com impacto positivo na terapêutica, alterando favoravelmente o prognóstico ao determinar o tratamento imunossupressor nos casos de miocardite de células gigantes, eosinofílica necrotizante e da sarcoidose[6]. As indicações para realização da biópsia endomiocárdica segundo a Diretriz Brasileira de Miocardites e Pericardites estão apresentadas no Quadro 2.

O emprego da biópsia endomiocárdica tem aumentado com o crescimento dos transplantes cardíacos, pois é o melhor método para a caracterização da rejeição cardíaca. A biópsia pode ser obtida dos ventrículos direito ou esquerdo ou, ainda, do septo atrial, sendo feita preferencialmente no ventrículo direito. O procedimento é seguro, com baixo índice de complicações. A realização da biópsia endomiocárdica deve ser guiada por fluorosco-

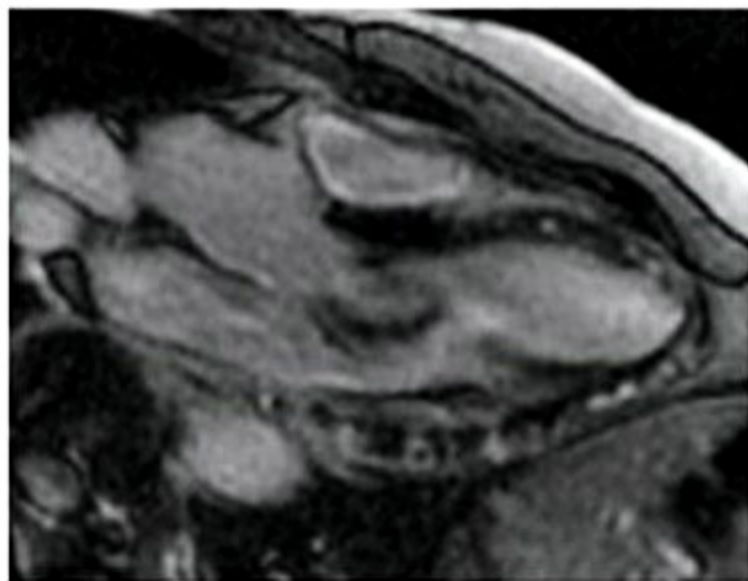



Figura 2. Ressonância magnética de paciente com miocardite mostrando com a técnica de realce cardíaco e comprometimento miocárdico. Fonte: foto cedida pelo Prof. Dr. Carlos E. Rochitte, Setor de RM e TC Cardiovascular do InCor-HCFMUSP.

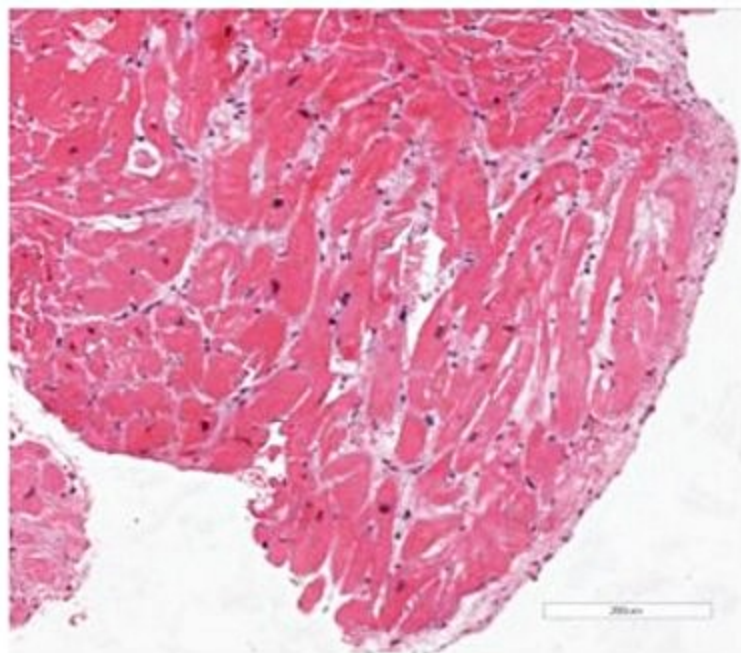



Figura 3. Biópsia miocárdica mostrando miocardite linfocitária com discreta hipertrofia e fibrose.

Quadro 2. Indicações de biópsia endomiocárdica

Classe de recomendação	Indicações	Nível de evidência
I	IC de início recente (< 2 semanas), sem causa definida, não responsiva ao tratamento usual e com deterioração hemodinâmica	B
I	IC de início recente (2 semanas a 3 meses), sem causa definida e associada a arritmias ventriculares ou bloqueios atrioventriculares de segundo ou terceiro graus	B
IIa	IC com início (> 3 meses e < 12 meses), sem causa definida e sem resposta à terapia-padrão otimizada	C
IIa	IC decorrente de cardiomiopatia dilatada de qualquer duração, com suspeita de reação alérgica e/ou eosinofilia	C
IIb	Arritmias ventriculares frequentes na presença ou não de sintomas, sem causa definida	C

IC: insuficiência cardíaca.
Fonte: adaptada de I Diretriz Brasileira de Miocardites e Pericardites, 2013[6].

pia direta com auxílio do ecocardiograma durante a sua realização, servindo para o posicionamento correto do biótomo e reduzindo significativamente a possibilidade de perfuração miocárdica ou lesão de coronária.

As complicações descritas para a biópsia endomiocárdica são: reação vaso-vagal, BAV de graus variados, perfuração de parede livre de ventrículo direito (VD), pneumotórax, perfuração do septo interventricular, hematoma de sítio de punção, fístulas intracardíacas, hematoma retroperitoneal (acesso femoral), derrame pericárdico, deslocamento de trombos, tamponamento cardíaco, ruptura de cordoalhas tricúspides e arritmias ventriculares[6].

Prognóstico

O prognóstico dos pacientes com miocardite dependerá de etiologia, apresentação clínica e estágio da doença[13]. Dos pacientes com miocardite, cerca de 50% apresentarão remissão da doença nas primeiras 2 a 4 semanas, enquanto 25% dos pacientes irão apresentar disfunção ventricular persistente. Outros 12 a 25% poderão apresentar deterioração aguda da função ventricular com evolução para morte ou progressão para cardiomiopatia dilatada avançada e necessidade de transplante cardíaco[13]. A disfunção biventricular é o principal preditor de morte ou transplante cardíaco na miocardite.

A miocardite fulminante apresenta etiologia desconhecida, sendo mais frequente em crianças e neonatos e apresenta prognóstico reservado.

Tratamento

Pacientes hemodinamicamente estáveis

Recomenda-se que os pacientes com suspeita clínica de miocardite sejam internados e monitorizados clinicamente, até que o diagnóstico definitivo seja estabelecido, mesmo nos pacientes levemente sintomáticos, pois na confirmação da miocardite aguda a evolução da disfunção ventricular pode ser rápida e mesmo a evolução para bloqueios avançados ou arritmia fatal pode desenvolver-se de forma imprevisível.

Os pacientes com formas de insuficiência cardíaca estável devem ser tratados segundo as mesmas diretrizes para o tratamento da insuficiência cardíaca. A Diretriz Brasileira de Miocardites e Pericardites[6] recomenda restrição hidrossalina de 2 a 3 g/dia de sódio e 1.000 a 1.500 mL/dia de água. Deve-se evitar exercícios físicos na fase aguda e até 6 meses depois. Modelos animais demonstraram crescimento da mortalidade com o aumento da atividade aeróbica no início da doença. Os anti-inflamatórios não hormonais também são contraindicados.

Com relação à terapêutica farmacológica, os pacientes devem ser tratados com diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e bloqueador do receptor da angiotensina, associado a um betabloqueador. Nos pacientes com persistência dos sintomas de insuficiência cardíaca, apesar da terapêutica otimizada, deve ser considerada a associação de um antagonista da aldosterona[6,13]. A anticoagulação oral está indicada nos pacientes com fibrilação atrial paroxística ou permanente, na presença de trombos intracavitários ou fenômenos tromboembólicos prévios[6]. O desmame da medicação para tratamento da insuficiência cardíaca, após a recuperação da função ventricular, ainda não está estabelecido.

Pacientes hemodinamicamente instáveis

Os pacientes com instabilidade hemodinâmica, secundária à insuficiência cardíaca aguda, devem ser admitidos em uma unidade de terapia intensiva para receberem suporte hemodinâmico. Nessa situação, deve-se excluir a doença arterial coronária como causa da instabilidade hemodinâmica e considerar a realização da biópsia endomiocárdica. Nos casos refratários com disfunção ventricular importante e choque, pode ser necessário o dispositivo de assistência circulatória mecânica como ponte para transplante cardíaco ou para recuperação, prevenindo a falência múltipla de órgãos e permitindo que o miocárdio em repouso tenha condições de recuperação.

O transplante cardíaco deve ser adiado na fase aguda, pois pode ocorrer a recuperação da disfunção ventricular; porém, deve ser considerado nos pacientes refratários e naqueles com miocardite de células gigantes, em que o suporte farmacológico e a assistência circulatória mecânica não foram capazes de estabilizar o paciente[13].

Imunossupressão

O objetivo da terapêutica imunossupressora na miocardite é suprimir a resposta inflamatória e a atividade

autoimune; entretanto, o uso de imunossupressores e corticoides é controverso e os estudos clínicos não demonstraram melhora na mortalidade e na fração de ejeção do ventrículo esquerdo e, dessa forma, não deve ser feito como rotina para todos os casos de miocardite aguda. Em pacientes com miocardite ativa, com comprovação de atividade inflamatória miocárdica por meio da biópsia endomiocárdica associada à pesquisa viral negativa, a terapêutica imunossupressora demonstrou benefícios na melhora clínica, redução dos diâmetros cavitários com melhora da função ventricular e regressão da atividade inflamatória. Alguns tipos de miocardite – como a de células gigantes, eosinofílica por hipersensibilidade, sarcoidose, a decorrente de rejeição pós-transplante e as relacionadas com doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia e polimiosite – podem se beneficiar de imunossupressão (Figura 4).

A terapêutica imunossupressora mais comum é a associação de prednisona com azatioprina pelo período de 6 meses (Tabela 1).

Miocardite viral aguda
Cardiomiopatia dilatada
Cardiomiopatia não inflamatória
Cardiomiopatia inflamatória
Vírus não persistente
Vírus não persistente
Vírus não persistente
Tratamento sintomático
Tratamento antiviral
Imunossuppressão

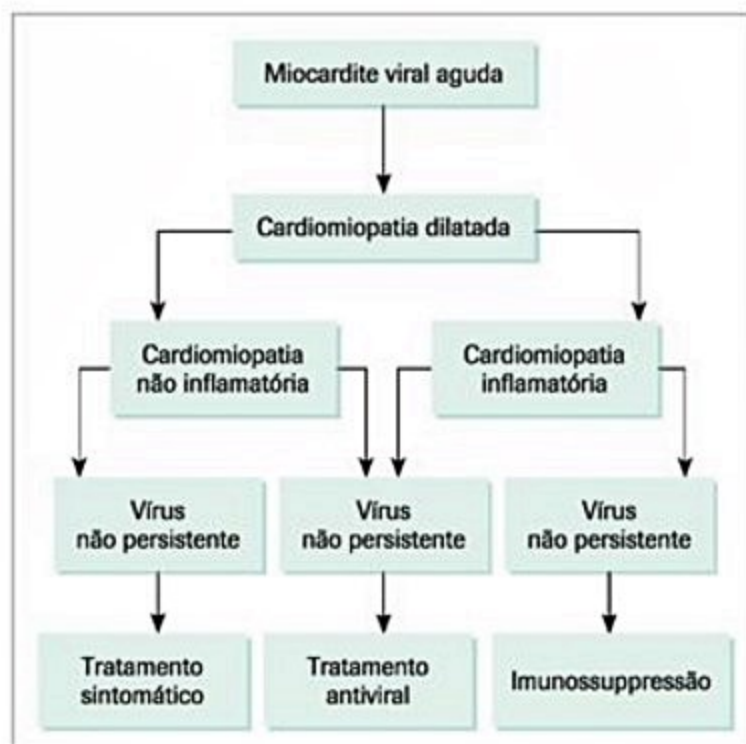



Figura 4. Esquema da terapêutica da miocardite.

Tabela 1. Terapêutica imunossupressora na miocardite aguda

Imunossupressor	Dose	Duração
Prednisona	1 mg/kg/dia	Primeiras 4 semanas
	Reduzir a dose em 0,08 mg/kg/semana	5 a 12 semanas
	Manter a dose em 0,3 mg/kg/dia	13 a 20 semanas
	Reduzir a dose em 0,08 mg/kg/semana	21 a 24 semanas
Azatioprina	2 mg/kg/dia	1 a 24 semanas

Fonte: Adaptada de I Diretriz Brasileira de Miocardites e Pericardites, 2013[6].

A repetição da biópsia endomiocárdica pode ser necessária para definir a intensidade e a duração da imunossupressão[13].

Antivirais

O objetivo da terapêutica antiviral é eliminar o agente viral e impedir a sua replicação[6]. Entre as opções terapêuticas antivirais disponíveis na miocardite aguda temos: infusão subcutânea de betainterferona (IFN-beta) e a imunoglobulina intravenosa (IG-IV).

Estudos preliminares com administração de IFN-beta demonstraram eliminação de enterovírus e adenovírus em pacientes com disfunção do ventrículo esquerdo (VE), com melhora na capacidade funcional da NYHA[27]. Na miocardite por parvovírus-B19, o IFN-beta reduziu a carga viral com melhora da função endotelial e da função ventricular.

A infusão de IG-IV atua na modulação da resposta imune e inflamatória por vários mecanismos, sendo utilizada em diversas doenças autoimunes sistêmicas[28]. A administração de IG-IV em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática de diversas etiologias foi associada com melhora na fração de ejeção do VE. Entretanto, no ensaio clínico IMAC, a administração de IG-IV não demonstrou benefício; por outro lado, somente 15% dos pacientes com cardiomiopatia dilatada tinham miocardite confirmada por biópsia endomiocárdica[29].

A I Diretriz Brasileira de Miocardites e Pericardites[6] recomenda a administração de imunoglobulina nos pacientes com miocardite positiva comprovada por biópsia endomiocárdica e pesquisa positiva para adenovírus, CMV, enterovírus e parvovírus-B19, com ou sem insuficiência cardíaca, com objetivo de melhora clínica e da função ventricular. A mesma diretriz contraindica a administração da imunoglobulina nos pacientes com insuficiência cardíaca aguda não responsiva ao tratamento clínico, sem avaliação por biópsia endomiocárdica.

Imunomodulação

O objetivo da imunomodulação é reduzir a agressão inflamatória e autoimune por meio da remoção e modulação de agentes agressores envolvidos na patogênese da miocardite. A terapia de imunoadsorção pela plasmaférese seletiva permite a retirada de autoanticorpos específicos. Pequenos estudos randomizados em pacientes com cardiomiopatia dilatada mostraram que a imunoadsorção melhorou a função ventricular esquerda e diminuiu a inflamação miocárdica[30]; entretanto, grandes estudos randomizados ainda estão em andamento[13].

A pentoxifilina bloqueia a transcriptase do TNF-alfa e reduz os níveis de interleucinas 2 e 6, diminuindo a agressão miocárdica dessas citocinas[6]. A I Diretriz Brasileira de Miocardites e Pericardites recomenda a utilização da pentoxifilina na cardiomiopatia dilatada com insuficiência cardíaca crônica e na cardiomiopatia periparto, na posologia de 1.200 mg a 2.400 mg/dia, pelo período de seis meses, tendo se observado melhora clínica, da classe funcional e da função ventricular[31,32].

Pericardiopatias

Introdução

O pericárdio normal é um saco fibroelástico que envolve o coração e contém uma fina lâmina de líquido. O pericárdio é composto por duas camadas: o pericárdio visceral, ou epicárdio, formado por uma única camada de células mesoteliais diretamente aderidas ao coração e ligado ao miocárdio por uma camada de tecido adiposo, na qual os vasos epicárdicos e as fibras autonômicas trafegam; o pericárdio parietal forma um saco fibroso com cerca de 1 a 2 mm de espessura, sendo forrado na sua porção interna pela camada de células mesoteliais do pericárdio visceral e externamente por uma malha fibroelástica densa de colágeno (tipos I e III) e elastina[33]. As camadas do pericárdio são separadas por um espaço potencial que normalmente contém cerca de 15 a 30 mL (máximo de 50 mL) de líquido seroso (o termo saco pericárdico se refere ao pericárdio parietal com sua camada visceral interna) distribuídos em sua maior parte sobre os sulcos atrioventricular e interventricular. O pericárdio parietal possui ligamentos que o fixam ao diafragma, ao esterno e às outras estruturas no mediastino anterior. Essas estruturas asseguram que o coração ocupe uma posição relativamente fixa no interior da cavidade torácica, a despeito da fase da respiração e da posição corporal. As únicas macroestruturas não cardiovasculares associadas ao pericárdio são os nervos frênicos, que são envolvidos pelo pericárdio parietal, ou seja, ele é bem inervado (incluindo mecano e quimioceptores, assim como aferentes frênicos)[34], de forma que sua inflamação pode produzir intensa dor e ativar os reflexos vagais. O pericárdio também secreta prostaglandinas que modulam os reflexos cardíacos e o tônus coronário[35]. Por suas propriedades relativamente inelásticas, essa estrutura limita a dilatação cardíaca aguda e aumenta as interações mecânicas das câmaras cardíacas[36], distribuindo as forças hidrostáticas de maneira uniforme durante o ciclo cardíaco, além de funcionar como barreira contra a infecção por ser um invólucro fechado e fornecer lubrificação entre as camadas visceral e parietal.

Não obstante as importantes funções do pericárdio normal, a ausência congênita ou a pericardiectomia não resulta em nenhuma consequência negativa óbvia[37].

A pericardiopatia é a inflamação dessa dupla membrana que envolve o coração, podendo dar lugar a derrame pericárdico (formação de líquido entre as membranas visceral e parietal), espessamento, retração e calcificação do pericárdio. As doenças do pericárdio podem acometer o pericárdio de forma isolada ou associada com outros distúrbios sistêmicos. As principais manifestações clínicas das doenças pericárdicas são a pericardite (aguda, subaguda ou fibrinosa crônica) e o derrame pericárdico, bem como as complicações em longo prazo, como o tamponamento cardíaco e a pericardite constritiva (Quadro 1).

Classificação

As pericardiopatias podem ser classificadas em três formas, de acordo com sua fisiopatologia ou tempo de evolução (Quadro 3).

Quadro 3. Classificação das pericardiopatias
Quanto à forma de apresentação
Aguda (sem derrame)
Com derrame
Constritiva
Quanto ao tempo de evolução
Pericardite aguda (< 6 semanas)
Fibrinosa com derrame
Subaguda (6 semanas a 6 meses)
Pericardite crônica (> 6 meses)
Com derrame
Adesiva
Adesivo-fibrinosa
Constritiva

Pericardite aguda

Definição

A pericardite aguda é um processo inflamatório que acomete o pericárdio, tendo como resultado uma síndrome clínica composta geralmente por uma tríade de manifestações: dor torácica (geralmente pleurítica), atrito de fricção pericárdica e alterações eletrocardiográficas: supradesnível generalizado do segmento ST ao ECG (Figura 5).

A incidência de pericardite aguda é de 2 a 6% nas séries de autópsias, embora seja diagnosticada em somente 1 em cada mil admissões. A pericardite aguda é mais comum em adultos jovens (20 a 50 anos) do sexo masculino. A causa mais comum de pericardite aguda é a idiopática. Outras causas são infecção, insuficiência renal, in-

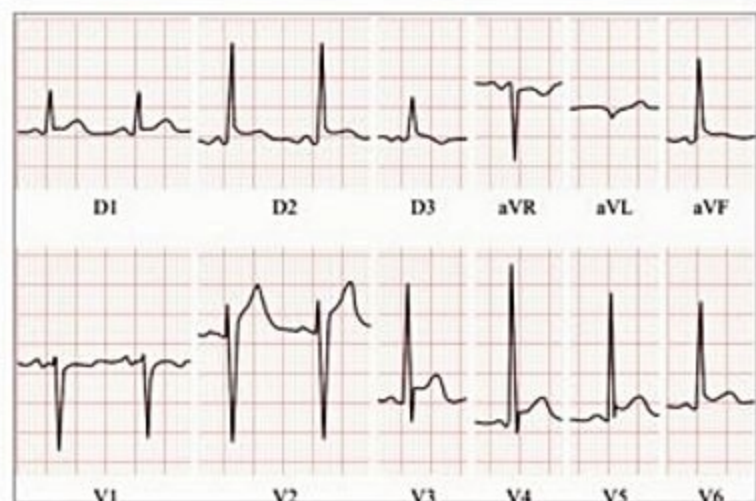



Figura 5. Traçado eletrocardiográfico de paciente com pericardite aguda mostrando supradesnível do segmento ST nas derivações D2, D3, aVF e de V3 a V6.

farto do miocárdio, neoplasias, radiação e trauma (Tabela 2).

Tabela 2. Principais causas de pericardite/derrame pericárdico

Etiologia da pericardite	Incidência
Idiopática	85-90%
Infecciosas:	
Viral	1-2%
Bacteriana	1-2%
Tuberculosa	4%
Fúngica	Raro
Induzida por radiação	Raro (< 1%)
Neoplasias:	7%
Metastáticas: pulmonar, câncer de mama, doença de Hodgkin, leucemia, melanoma	
Primárias: mesotelioma, fibrossarcoma, lipoma	
Cardíacas:	
Pericardite pós-infarto (precoce)	5-20%
Síndrome de Dressler – pericardite pós-infarto (tardio)	Raro (< 1%)
Miocardite	
Aneurisma dissecante	Raro (< 1%)
Traumáticas:	Raro (< 1%)
Trauma torácico perfurante, contuso	
Iatrogênico: perfuração por cateter, cabo de marca-passo, reanimação cardiopulmonar, pós-cirurgia torácica	
Autoimunes:	3-5%
Doença do tecido conectivo: artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia	
Arterite: poliarterite nodosa, arterite temporal	
Drogas: procainamida, hidralazina, isoniazida, ciclosporina	Raro (< 1%)
Metabólicas:	
Hipotireoidismo	
Uremia	5%
Diálise	13%
Síndrome de hiperestimulação ovariana	

Adaptada de Dudzinski, 2012[33]; LeWinter, 2005[38] e Lange, 2004[40].

Quadro clínico

Comumente o paciente pode apresentar história de pródromos precedendo o quadro típico de pericardite – febre (< 39ºC), mal-estar, mialgia e/ou artralgia. O sintoma mais comum de pericardite é a dor torácica retroesternal intensa, lancinante, frequentemente irradiada para pescoço, ombros ou costas. A variação da intensidade da dor com mudanças posicionais é um achado muito característico da doença, com piora da dor na posição supina e com a inspiração e melhora ao sentar-se verticalmente e inclinar-se para a frente.

Um ruído descrito como raspar, ranger ou fricção ("rangido do couro de uma sela nova") ocorre em razão dos depósitos fibrinosos no espaço pericárdico, com três componentes clássicos à ausculta cardíaca: sístole atrial, sístole ventricular e fase inicial da diástole ventricular. Ouve-se melhor durante a inspiração no bordo esternal esquerdo baixo com o paciente inclinado para a frente. O ruído pode desaparecer com o desenvolvimento de derrame pericárdico ou iminente tamponamento.

Tipos específicos de pericardite aguda

- Pericardite idiopática: a etiologia da pericardite aguda é frequentemente difícil de ser estabelecida, e a pericardite idiopática permanece sendo o diagnóstico mais comum.
- Pericardite viral: vírus coxsackie B e ecovírus são as viroses mais comuns, e um aumento de quatro vezes na titulação antiviral é requerido para o diagnóstico. Os pacientes costumam apresentar pródromos de infecção do trato respiratório superior. O prognóstico da pericardite viral é bom, seu curso é geralmente autolimitado e os pacientes podem ser tratados em nível ambulatorial.
- Pericardite purulenta: antes da era antibiótica, a pneumonia foi a primeira causa de pericardite purulenta. Atualmente, as causas incluem cirurgia torácica, quimioterapia, imunossupressão e hemodiálise. A apresentação é geralmente aguda, com febre, calafrios, sudorese noturna e dispneia, mas os sinais clássicos de dor torácica e atrito pericárdico à ausculta são raros. O tamponamento cardíaco ocorre com frequência (42 a 77% dos pacientes de grupos selecionados) e a mortalidade é alta. Se há suspeita de pericardite purulenta, a admissão hospitalar com imediata pericardiocentese e prescrição de antibióticos de largo espectro estão indicados, seguidos de drenagem cirúrgica precoce do pericárdio. Os sinais na análise do líquido pericárdico que sugerem o diagnóstico são a proteína elevada (> 6 g/dL), a glicose baixa (< 35 mg/dL) e uma contagem alta de leucócitos (6.000 a 240.000/mm^3)[39].
- Pericardite tuberculosa: ocorre em 1 a 2% dos casos de tuberculose pulmonar. Os pacientes com comprometimento imunológico e os HIV-positivos têm risco aumentado de contrair a doença. Sintomas não específicos, como dispneia, febre, calafrios e sudorese noturna, desenvolvem-se lentamente; atrito pericárdico e dor torácica em geral estão ausentes. O ECG é geralmente inespecífico, mas a radiografia do tórax pode ser útil quando sinais de tuberculose pulmonar estão presentes. Um paciente com suspeita ou diagnóstico de pericardite tuberculosa deve ser hospitalizado, e a terapia contra a tuberculose (rifampicina, isoniazida, estreptomicina e etambutol), iniciada prontamente. A análise do líquido pericárdico auxilia no diagnóstico ao mostrar nível elevado de proteínas (em geral > 6 g/dL) e predomínio de linfócitos. A biópsia pericárdica com teste de reação em cadeia de polimerase é recomendada em todos os pacientes com suspeita de pericardite tuberculosa. Entretanto, uma biópsia pericárdica normal não exclui o diagnóstico.
- Pericardite urêmica e associada à hemodiálise: a pericardite urêmica ocorre em 6 a 10% dos pacientes com insuficiência renal avançada antes de iniciarem a hemodiálise: níveis sanguíneos elevados de ureia geralmente excedem 60 mg/dL. A elevação típica do segmento ST ao

ECG costuma estar ausente. O derrame pericárdico hemorrágico decorrente da diminuição da função plaquetária é comum, apesar de o tamponamento ser raro. A pericardite associada à hemodiálise é causada por sobrecarga de líquido, e o fluido é geralmente seroso. Em ambas as formas, a hemodiálise é indicada e normalmente promove melhora em duas semanas[41,42].

■ Pericardite pós-infarto: a pericardite pós-infarto do miocárdio é uma complicação comum (25 a 40% dos pacientes com infarto do miocárdio) e ocorre precocemente, dentro de 3 a 10 dias após o infarto do miocárdio. A sua presença está relacionada a grandes áreas infartadas, ocorre com mais frequência em infartos de parede anterior do que inferior e está associada com maior mortalidade e incidência de insuficiência cardíaca no primeiro ano de acompanhamento[43]. O diagnóstico da pericardite pós-infarto do miocárdio é realizado quando surgem sintomas ou aparecimento de atrito pericárdico; o derrame pericárdico isolado é inespecífico. A presença de elevação típica do segmento ST vista na pericardite aguda pode dificultar a identificação de infarto atual do miocárdio concomitante. Achados sugestivos são a presença de ondas T positivas persistentes no ECG por mais de dois dias pós-infarto ou normalização de ondas T previamente invertidas[44].

■ Síndrome de Dressler ou síndrome pós-lesão cardíaca: ocorre tipicamente 2 a 3 semanas após um infarto do miocárdio ou cirurgia cardíaca a céu aberto. Um componente autoimune e possivelmente uma infecção viral latente são considerados responsáveis pelo processo inflamatório característico da doença. A expressão completa da síndrome consiste em dor torácica pleurítica, febre, leucocitose e atrito pericárdico. Derrames pleurais ou infiltrados pulmonares podem ser observados[45].

■ Neoplasias: o acometimento pericárdico observado nos casos de neoplasias é comumente relacionado a metástases. O carcinoma broncogênico ou de mama, doença de Hodgkin e linfoma são os tumores que mais frequentemente geram metástases pericárdicas; mesotelioma e angiossarcoma são causas mais raras. O diagnóstico é baseado na análise citológica do líquido pericárdico, a qual tem sensibilidade de 70 a 90% e especificidade de 95 a 100%.

■ Pericardite por radiação (radioterapia): a história prévia de radiação do mediastino é uma importante causa de doença pericárdica. A radiação do mediastino pode provocar pericardite precoce ou tardia, isto é, semanas ou meses após a exposição. A maioria dos casos é secundária à radioterapia por linfoma de Hodgkin, câncer de mama ou de pulmão. Logo após a radiação, o paciente pode desenvolver pericardite aguda com ou sem derrame[46]. O acometimento pericárdico tardio (pericardite constritiva, derrame pericárdico com ou sem tamponamento) pós-radioterapia é comum e não é necessariamente precedido de pericardite aguda[46].

■ Traumatismo pericárdico: trauma torácico contuso ou perfurante e até mesmo procedimentos minimamente invasivos, como métodos diagnósticos cardíacos ou cateterismo intervencionista, podem se associar à pericardite aguda. Deve-se ter em mente que a deterioração clínica ou cardiomegalia após procedimentos cardiovasculares, como a passagem de acesso venoso central, implante de eletrodos de marca-passo ou desfibrilador, podem estar associadas com tamponamento cardíaco, com necessidade de intervenção imediata.

Diagnóstico

O diagnóstico de pericardite aguda é feito, em geral, com base em dados clínicos, história, exame físico e ECG. Exames de imagem como a tomografia computadorizada (TC), a RM e o ecocardiograma, a identificarem espessamento do pericárdio, trazem informações que auxiliam na identificação do acometimento pericárdico.

O ECG é uma das principais ferramentas no diagnóstico da pericardite aguda. O principal achado é a elevação difusa do segmento ST, que se constitui no melhor achado propedêutico para o diagnóstico da pericardite aguda (Figura 5). A elevação do segmento ST é a expressão do envolvimento miocárdico subepicárdico e foi descrita em 60 a 90% dos casos de pericardite aguda, enquanto a elevação das troponinas cardíacas foi observada em um maior número de pacientes (90 a 98%), indicando que o acometimento misto miocárdico e pericárdico está provavelmente presente na maioria dos pacientes[48].

Tratamento

A maioria dos casos de pericardite aguda evoluiu sem complicações, são autolimitados e podem ser tratados ambulatorialmente. A hospitalização é recomendada nos casos em que a apresentação clínica sugere causa não idiopática ou comprometimento hemodinâmico, sendo esse grupo de pacientes aquele que se apresenta com febre (> 38ºC) e leucocitose, achados sugestivos de tamponamento cardíaco, grande derrame pericárdico, imunossuprimidos, uso de antagonistas da vitamina K (varfarina), trauma agudo e elevação das troponinas sugerindo miopericardite[49].

O tratamento medicamentoso da pericardite aguda inclui o uso de drogas anti-inflamatórias não hormonais (AINH), colchicina e glicocorticoides (Tabela 3). Medidas adicionais incluem repouso e evitar atividade física.

■ Restrição a atividade física: a atividade física deve ser evitada até a resolução dos sintomas, pois pode desencadear a recorrência dos sintomas; dessa forma, os atletas devem ser orientados a não participar de esportes competitivos até que haja resolução completa da doença. Nos casos de miopericardite, recomenda-se que os esportes competitivos sejam evitados por pelo menos seis meses e retornar a atividade física somente após a normalização dos exames laboratoriais (marcadores inflamatórios, ECG, ecocardiograma).

■ Anti-inflamatórios não hormonais: os objetivos do tratamento da pericardite aguda são aliviar os sintomas e diminuir a inflamação. Com base nesses objetivos, os AINH são as drogas de primeira linha no tratamento da pericardite aguda. Os AINH de escolha e as respectivas

dosagens estão listados na Tabela 1. A duração do tratamento é baseada na persistência dos sintomas, sendo geralmente duas semanas ou menos. O ácido acetilsalicílico (AAS) foi eficaz em 87% dos pacientes para alívio dos sintomas[49]. A proteína C-reativa (PCR) pode ser útil no controle do tratamento. Por conta das altas doses de AINH utilizados, recomenda-se a proteção gástrica para prevenção de hemorragia digestiva, principalmente nos pacientes com história de úlcera péptica e naqueles com > 65 anos. Em razão de sua eficácia, são geralmente recomendados para proteção gástrica os inibidores da bomba de prótons (omeprazol, pantoprazol). Uma resposta rápida aos AINH geralmente indica um prognóstico favorável na pericardite aguda; entretanto, a persistência do desconforto torácico e febre por mais de uma semana, ou o desenvolvimento de derrame pericárdico novo ou de maior volume durante o tratamento, sugere outra causa de pericardite aguda do que a viral ou idiopática. Em uma série de 254 pacientes com pericardite aguda tratada ambulatorialmente, 2% não responderam ao AAS, e 43% desses pacientes apresentavam doença autoimune e 18% pericardite tuberculosa[49]. Além disso, a resistência ao AAS tem sido relacionada com maiores taxas de recorrência da pericardite e com pericardite constritiva.

- Colchicina: a colchicina é eficaz como terapêutica adjuvante da pericardite aguda em associação com os AINH, auxiliando no alívio da dor e prevenindo a recorrência da pericardite, sendo geralmente bem tolerados. Os efeitos colaterais mais comuns são de origem gastrintestinal (diarreia, náuseas e vômitos); entretanto, são pouco frequentes nas doses de 0,5 a 1,0 mg/dia. Efeitos colaterais mais raros (< 1%) incluem: supressão da medula óssea, hepatotoxicidade e miotoxicidade. Dessa forma, a colchicina deve ser evitada em pacientes com insuficiência renal avançada, disfunção hepática, discrasia sanguínea e distúrbios da motilidade gastrintestinal[6]. A eficácia da colchicina em associação com AINH no tratamento do primeiro episódio de pericardite aguda, comparada com o tratamento somente com AINH, foi demonstrada nos estudos ICAP[51] e COPE[52]. A eficácia da colchicina em associação com AINH também foi demonstrada no tratamento da pericardite recorrente nos estudo CORE[53] e CORP[54], reduzindo em 50% a taxa de recorrências em relação ao tratamento com AINH isoladamente.
- Corticoides: a associação de AINH e colchicina é o tratamento de primeira escolha na pericardite aguda; entretanto, uma minoria de pacientes pode apresentar sintomas refratários, sendo indicada nesses casos a terapia esteroidal. Outras indicações para o uso de corticoides na pericardite aguda são: pericardite secundária a doença autoimune, doenças do tecido conectivo e pericardite urêmica. A dose recomendada da prednisona é de 1 mg/kg de peso por 2 a 4 semanas; entretanto, doses baixas de prednisona (0,25 a 0,5 mg/kg/dia/4 semanas) demonstraram a mesma eficácia terapêutica e com menos efeitos colaterais[6]. A retirada do corticoide deve ser lenta, em cerca de três meses. A retirada rápida tem sido associada com maior taxa de recorrência da pericardite aguda. Além disso, a colchicina deve ser associada ao corticoide para prevenir a recorrência da pericardite. Nos pacientes com recorrência frequente da pericardite, pode-se associar azatioprina (75-100 mg/dia) ou ciclofosfamida.
- Terapêutica antiviral: nas pericardites virais, a terapêutica antiviral tem como objetivo melhora dos sintomas, remissão da doença e prevenção da sua recorrência. Vários esquemas terapêuticos antivirais têm sido testados: hiperimunoglobulina na pericardite por citomegalovírus (4 mL/kg nos dias 0, 4 e 8; 2 mL/kg nos dias 12 e 16); alfainterferona na pericardite por coxsackie B (2,5 milhões UI/m² SC por 3 semanas); imunoglobulina IV na pericardite por adenovírus e PVB-19 (10 g nos dias 1 e 3)[6].

Tabela 3. Tratamento farmacológico da pericardite aguda

Medicamento	Dosagem	Duração do tratamento
Anti-inflamatórios não hormonais		
▪ AAS	500-750 mg, VO, 3 a 4 ×/dia	1-2 semanas (2-4 semanas se recorrência)
▪ Ibuprofeno	400-800 mg, VO, 3 ×/dia	1-2 semanas (2-4 semanas se recorrência)
▪ Indometacina	50 mg, VO 3x/dia	1-2 semanas (2-4 semanas se recorrência)
Trometamolcetorolaco (Toradol®)	30-60 mg, IM, 1 × ou 15-30 mg, IM, 6/6 h ou 15-30 mg, IV, 6/6 h	Não exceder 5 dias
Colchicina	0,5 mg 2 ×/dia	Até 3 meses (até 6 meses se recorrência)
Prednisona	0,25-0,5 mg/kg/dia	2 semanas (2-4 semanas se recorrência), então:
	Na dose de:	Reduzir para:
	▪ 25-50 mg/dia	5-10 mg a cada 1-2 semanas
	▪ 15-25 mg/dia	2,5 mg a cada 2-4 semanas
	▪ < 15 mg/dia	1,5-2,5 mg a cada 2-6 semanas

AAS: ácido acetilsalicílico; IM: intramuscular; IV: intravenoso; VO: via oral.
Fonte: Adaptada de Lilly, 2013[56].

Derrame pericárdico

Definição

As causas mais comuns de derrame pericárdico estão mostradas na Tabela 2. De maneira geral, as causas mais frequentes de um grande derrame pericárdico são as neoplasias (25% dos casos), infecções (27%), doenças do co-

lágeno (12%) e radioterapia (14%). No Brasil, a tuberculose também deve ser considerada[55,56].

O saco pericárdico normalmente contém entre 15 e 30 mL de líquido. Ele pode acumular de 80 a 200 mL de líquido agudamente e até 2 L se o líquido se acumular de forma lenta. O desenvolvimento de tamponamento depende mais da velocidade com a qual o acúmulo se faz do que o tamanho do derrame. Normalmente, os sinais de falência diastólica ventricular direita desenvolvem-se primeiro, seguidos dos sintomas do lado esquerdo.

Quadro clínico

Os sintomas surgem da compressão das estruturas ao redor do coração (pulmão, estômago, nervo frênico) ou da insuficiência cardíaca diastólica e incluem pressão ou dor torácica, dispneia, náusea, plenitude abdominal e disfagia. A irritação do nervo frênico pode causar soluços.

Nos derrames de pequena monta, o exame físico é pouco característico. Grandes derrames causam abafamento das bulhas cardíacas e, ocasionalmente, sinal de Ewart (macicez à percussão, sons de respiração brônquica e aumento da ressonância do som quando auscultado abaixo do ângulo da omoplata esquerda). Com o aumento do tamanho do derrame, sinais e sintomas de tamponamento cardíaco podem ocorrer.

Diagnóstico

- Eletrocardiograma: baixa voltagem e alternância elétrica podem ser observados se o derrame é grande.
- Radiografia de tórax: a cardiomegalia ocorre se existe mais que 250 mL de líquido no saco pericárdico. Deslocamento do revestimento pericárdico > 2 mm abaixo da borda cardíaca é mais bem visualizado na projeção lateral[57,58] (Figura 6).
- Ecocardiograma: na imagem ecocardiográfica, o derrame pericárdico causa um espaço livre de ecos entre o pericárdio visceral e parietal; a extensão do espaço define o tamanho do derrame. Derrames pequenos (50 a 100 mL) só são vistos posteriormente e apresentam < 10 mm de espessura. Os derrames moderados (100 a 500 mL) são vistos ao longo da parede posterior, mas não na parede anterior e apresentam entre 10 e 20 mm de espessura. Grandes derrames podem produzir um quadro chamado "balanço cardíaco". Assim, o ecocardiograma é o melhor exame de imagem para diagnosticar o derrame pericárdico (Figura 7).
- Análise do líquido pericárdico: pericardiocentese deve ser realizada com propósitos diagnósticos para pesquisa da etiologia no diagnóstico diferencial de neoplasias, tuberculose, infecções por fungos ou infecção bacteriana. A pericardiocentese terapêutica deve ser realizada nos grandes derrames quando estes provocam pré-tamponamento ou tamponamento. A inspeção inicial deve avaliar se o líquido é hemorrágico, purulento ou quiloso. A contagem de células sanguíneas vermelhas > 100.000/mm³ é sugestiva de trauma, neoplasia ou embolia pulmonar (rara). Líquido quiloso implica lesão do ducto linfático torácico por trauma ou infiltração. O líquido deve ser enviado para contagem de células, coloração de Gram e cultura, citologia, cultura para bacilo da tuberculose, glicose, proteína, desidrogenase láctica (DHL) e densidade. Os parâmetros citados na Tabela 4 têm alta sensibilidade para diferenciar exsudatos de transudatos. Um nível de proteína elevado > 6 g/dL sugere fortemente o diagnóstico de tuberculose, coleção purulenta ou derrame parapneumônico. Aumento isolado da DHL (> 300 U/dL) com DHL sérica normal é observado com frequência nos derrames decorrentes de neoplasias. O baixo nível de glicose no líquido pericárdico (< 60 a 80 mg/dL) pode ser decorrente de derrame parapneumônico, artrite reumatoide, tuberculose ou neoplasia. Entretanto, nenhum teste diagnóstico do líquido pericárdico é específico para derrame associado à síndrome pós-pericardiotomia, pericardite por radiação, pericardite urêmica, hipotireoidismo ou trauma. Além de tudo, o poder diagnóstico da análise do líquido pericárdico e da biópsia é baixo (cerca de 20%), enfatizando a importância da história clínica e do exame físico[39].

Figura 6. Radiografia de tórax mostrando grande aumento da área cardíaca em decorrência de grande derrame pericárdico.

Figura 7. Imagem do estudo ecocardiográfico mostrando o derrame pericárdico.

Tabela 4. Derrame pericárdico: exsudato *versus* transudato

	Exsudato	Transudato
Etiologia	Neoplasia	Radiação
	Infecção/parainfecção	Uremia
	Síndrome pós--pericardiotomia	Hipotireoidismo
	Doença vascular do colágeno	Trauma
Densidade (g/mL)	> 1.015	< 1.015
Proteína total (g/dL)	3	< 3
Razão proteica líquido/soro	0,5	< 0,5
Razão DHL líquido/soro	0,5	< 0,5
Razão glicose líquido/soro	0,6	< 0,6

DHL: desidrogenase lática.

Tratamento

O tratamento do derrame pericárdico tem como base o controle da doença de base[59]. Os diuréticos podem ajudar a diminuir a intensidade dos sintomas decorrentes da sobrecarga de volume, quando presentes. Derrames causando pré-tamponamento ou tamponamento requerem imediata drenagem. No pós-operatório imediato, tratamento cirúrgico e drenagem aberta são preferidos, por conta da alta incidência de derrames septados.

A pericardiocentese guiada por ecocardiograma é segura e efetiva, e suas indicações incluem grandes derrames pericárdicos com comprometimento hemodinâmico, ou tamponamento, ou tem objetivos diagnósticos.

Após a drenagem, o acompanhamento ecocardiográfico está indicado para verificar se está ocorrendo reacúmulo de líquido ou constrição pericárdica. No tamponamento cardíaco, pode ocorrer acúmulo rápido de um grande volume de líquido no saco pericárdico.

Tamponamento cardíaco

Definição

O tamponamento cardíaco ocorre quando o acúmulo de líquido no espaço pericárdico causa um aumento na pressão intrapericárdica com subsequente compressão cardíaca e comprometimento hemodinâmico.

A elevação da pressão intrapericárdica produz progressiva limitação do enchimento ventricular na diástole, resultando em baixo débito cardíaco[60,61].

Quadro clínico

Os sintomas resultantes da diminuição do débito cardíaco e da congestão incluem dispneia, desconforto torácico, fraqueza, agitação, sonolência, oligúria e anorexia. Se o tamponamento desenvolve-se agudamente como uma complicação do infarto do miocárdio (ruptura da parede livre) ou trauma, o quadro clínico pode ser dramático, com morte súbita ou choque, sendo alta a mortalidade.

A combinação dos sinais clássicos conhecidos como a tríade de Beck (hipotensão, distensão venosa jugular e abafamento das bulhas cardíacas) ocorre em aproximadamente 10 a 40% dos pacientes. Taquicardia, taquipneia e hepatomegalia são comuns. O pulso paradoxal é definido como a diminuição na pressão arterial sistêmica > 10 mmHg durante a inspiração, causada por compressão e redução do enchimento do ventrículo esquerdo em razão do aumento do retorno venoso para o lado direito do coração. O pulso paradoxal não é um sinal específico e sensível e pode ocorrer em doenças extracardíacas, como doença pulmonar obstrutiva crônica acentuada ou asma[62].

Diagnóstico

- Eletrocardiograma: pode não ser característico. Sinais de anormalidade ao ECG incluem alternância elétrica e baixa voltagem.
- Ecocardiograma transtorácico: os grandes derrames pericárdicos (> 500 mL) são observados ao longo da circunferência do coração e têm espessura > 20 mm. Os derrames pericárdicos moderados ou grandes produzem aumento na compressão e subsequente colapso diastólico das câmaras cardíacas, com a seguinte sequência: átrio direito – ventrículo direito – átrio esquerdo. O sinal ecocardiográfico mais sensível do tamponamento é uma pletora da veia cava inferior com ausência de colapso inspiratório. O colapso ventricular direito é o sinal diagnóstico mais acurado. Outros sinais não específicos incluem grande variação respiratória no fluxo diastólico das valvas atrioventriculares.
- Cateterismo do coração direito: ao cateterismo direito, o sinal mais tipicamente encontrado é a equalização das pressões atrial direita e média, ventricular direita, diastólica da artéria pulmonar e capilar pulmonar média.

Diagnóstico diferencial

Os sintomas de tamponamento pericárdico podem mimetizar insuficiência cardíaca direita, infarto do ventrículo direito, pericardite constritiva e embolia pulmonar. Entretanto, por meio da ecocardiografia e do cateterismo do coração direito, o diagnóstico diferencial é possível.

Tratamento

Os pacientes com pré-tamponamento ou tamponamento requerem imediata admissão hospitalar e rápida drenagem pericárdica por pericardiocentese. Um cateter de drenagem deve ser deixado por até 48 horas se a drenagem é pequena ou há possibilidade de reacúmulo. Se o ecocardiograma de acompanhamento documentar reacúmulo de líquido, uma janela pericárdica deve ser considerada, pois o risco de infecção associada com a drenagem pericárdica aumenta após 48 horas[63].

Pericardite constritiva

Definição

A pericardite constritiva decorre de um espessamento anormal do pericárdio, que restringe o enchimento

cardíaco e resulta em diminuição do enchimento ventricular e do débito cardíaco.

A causa mais frequente é a idiopática, embora uma história prévia de pericardite aguda ou crônica possa ocasionalmente ser extraída. No Brasil, a pericardite tuberculosa também deve ser considerada.

O evento inicial causador de um processo inflamatório pericárdico crônico resulta em espessamento fibroso, calcificação do pericárdio (Figura 8) e limitação do volume intrapericárdico, restringindo o enchimento ventricular e diminuindo o débito cardíaco. Finalmente, ocorre insuficiência ventricular direita e esquerda.

A TC é o melhor exame de imagem para avaliar a espessura do pericárdio e as calcificações em todo o coração, com alta resolução espacial. Os pacientes com pericardite constritiva apresentam > 4 mm de espessura do pericárdio[64].

Quadro clínico

Os sintomas frequentemente são vagos e seu início é insidioso, incluindo mal-estar, fadiga e tolerância diminuída ao exercício. Com a progressão da constrição, sintomas de insuficiência cardíaca direita (edema periférico, náusea, desconforto abdominal e ascite) tornam-se aparentes e geralmente precedem sinais de insuficiência cardíaca esquerda (dispneia de exercício, ortopneia e dispneia paroxística noturna).

O aumento da pressão de enchimento ventricular causa distensão venosa jugular e sinal de Kussmaul (ausência de diminuição inspiratória da distensão venosa jugular), o qual é sensível, mas não específico para constrição[65]. A ausculta revela sons cardíacos abafados e ocasionalmente o estalido pericárdico característico "*knock* pericárdico" (60 a 200 ms após o segundo som cardíaco).

Figura 8. Imagem radiológica do coração mostrando calcificação pericárdica, em caso de pericardite constritiva.

Tratamento

O tratamento medicamentoso é pouco efetivo e não modifica a progressão ou o prognóstico da doença. Diuréticos e dieta com redução da ingestão de sódio podem ser prescritos para pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca leve a moderada (classe I-II da NYHA) ou com contraindicações para a cirurgia[66]. Para a maioria dos pacientes, a pericardiectomia é recomendada, com 80 a 90% dos pacientes experimentando melhora e 50% dos casos com desaparecimento dos sintomas.

Tumores do coração

Introdução

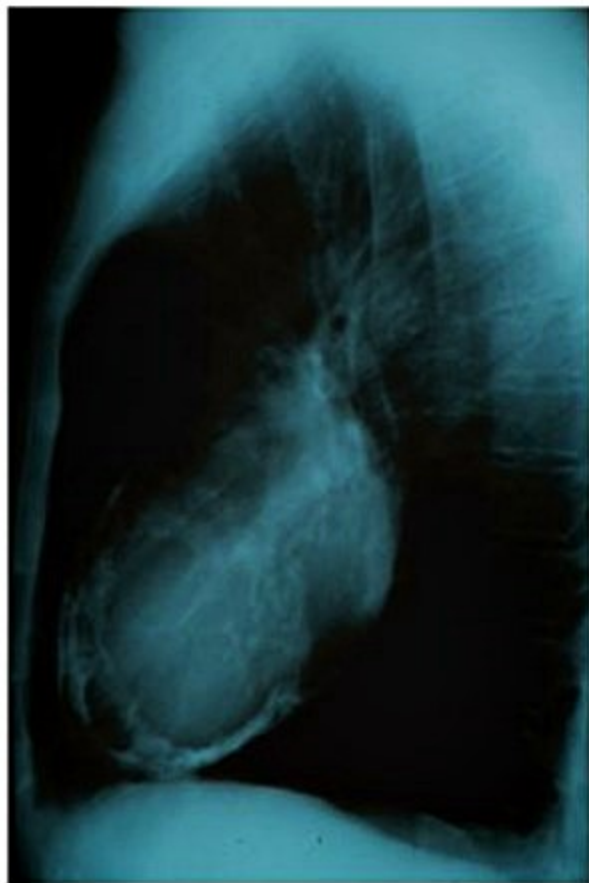
Os tumores primários do coração são extremamente raros, com uma incidência reportada em séries de autópsias variando de 0,0017 a 0,19%[67,68]. Cerca de 75% desses tumores são benignos e os mais frequentes são os mixomas, sendo responsáveis por 50% dos casos[69]. Por outro lado, o comprometimento cardíaco por metástases é muito mais frequente, sendo relatado em séries de necropsias em 1 a cada 5 pacientes que morrem de câncer (Figura 9). As neoplasias malignas metastáticas mais frequentemente encontradas são o carcinoma de pulmão, o carcinoma de esôfago e os linfomas[68]. A apresentação clínica dos tumores cardíacos é inespecífica e os pacientes geralmente se apresentam com alguma combinação de insuficiência cardíaca, arritmias ou fenômenos tromboembólicos[70]. Os avanços nos métodos diagnósticos não invasivos, como o ecocardiograma, RM e TC têm permitido a rápida identificação de massas intracardíacas[70].

Manifestação clínica

Os tumores cardíacos geralmente se apresentam com sinais e sintomas inespecíficos e que muitas vezes simulam outras doenças cardíacas, os pacientes geralmente se apresentam com alguma combinação de insuficiência cardíaca, arritmias ou fenômenos tromboembólicos. Os sinais e sintomas são determinados pela localização do tumor no coração e pelo seu efeito de massa e não pela sua histopatologia. As manifestações clínicas podem ser provocadas pelos seguintes mecanismos:

Obstrução do fluxo de sangue dentro do coração

O crescimento tumoral dentro cavidade pode levar a sintomas de insuficiência cardíaca.

- VD: os tumores com crescimento na cavidade do VD podem interferir no enchimento e ou fluxo de saída, levando a sinais e sintomas de insuficiência cardíaca direita, síncope e morte súbita. Os tumores com origem no VD podem ser erroneamente diagnosticados como este-

Tumores cardíacos
Primários
Benignos
Adultos
Mixomas
Fibroelastoma papilar
Lipomas
Crianças
Mixomas
Rabdomiomas
Fibromas
Malignos
Angiossarcoma
Rabdomiossarcoma
Fibrossarcoma
Secundários
CA pulmão
CA mama
Linfomas
Leucemia

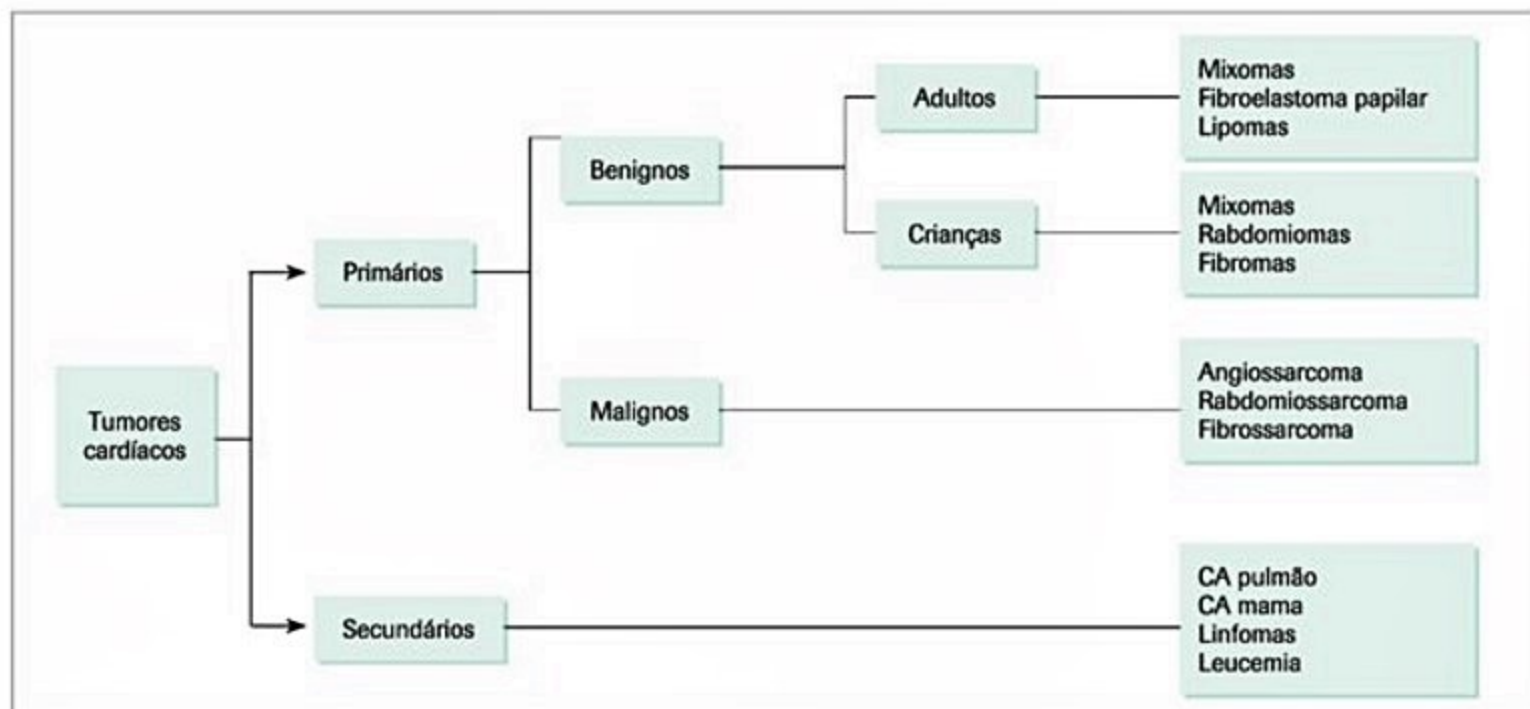



Figura 9. Esquema dos tumores cardíacos primários e secundários.

nose pulmonar, cardiomiopatia restritiva ou insuficiência tricúspide.

- VE: os tumores do VE podem ser intramurais ou intracavitários. Os tumores do VE com crescimento intramural podem causar arritmias cardíacas ou defeitos de condução. Já os tumores com crescimento intracavitário podem causar embolização sistêmica, obstrução ao fluxo de saída do VE, síncope ou sinais e sintomas de insuficiência cardíaca esquerda.

Interferência com o funcionamento do aparelho valvar

1. Átrio esquerdo (AE): tumores móveis localizados no AE podem prolapsar pela valva mitral e resultar em obstrução no fluxo sanguíneo anterógrado, causando sinais e sintomas semelhantes aos da estenose mitral e insuficiência cardíaca, podendo levar inclusive a síncope e morte súbita.

B. Átrio direito (AD): os tumores com origem no AD crescem para a luz atrial levando à obstrução do fluxo sanguíneo pela valva tricúspide e produzindo alterações hemodinâmicas semelhantes às da estenose tricúspide. Os sinais e sintomas típicos são aqueles da insuficiência cardíaca direita: fadiga, edema periférico, hepatomegalia, ascite, aumento das ondas "a" no pulso venoso jugular.

Invasão direta do miocárdio

São mais comumente encontrados na parede livre do VE e no septo interventricular. A invasão tumoral pode causar diminuição da contratilidade, arritmias cardíacas, bloqueios de condução ou derrame pericárdico. Não raro a invasão do miocárdio pode simular a presença de cardiomiopatia restritiva ou hipertrófica.

Embolização pulmonar ou sistêmica

A embolização tumoral pode ser a primeira manifestação do tumor. O local da embolização depende da localização do tumor e da presença de *shunts* intracardíacos. Assim, tumores localizados em câmaras cardíacas direitas ou tumores localizados em câmaras esquerdas com presença de *shunt* esquerdo-direito podem causar embolização pulmonar. Por outro lado, tumores localizados em câmaras cardíacas esquerdas podem resultar em embolização sistêmica levando a ataque isquêmico transitório e/ou acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, embolização visceral e embolização para as extremidades. Deve-se suspeitar da presença de tumor intracardíaco na ocorrência de fenômenos tromboembólicos em um paciente jovem, em ritmo sinusal e sem a presença de doença valvar ou endocardite.

Manifestações sistêmicas

São provavelmente produzidos pela liberação de citocinas pró-inflamatórias liberadas pelo tumor. Foi observado que as células tumorais dos mixomas produzem interleucina-6 e anticorpos antimiocárdicos, sendo observada diminuição dessas substâncias após ressecção do tumor. As manifestações sistêmicas podem ser variadas, não sendo incomum a febre, mal-estar, caquexia e perda de peso. Também podem ocorrer alterações laboratoriais, incluindo trombocitose, hipergamaglobulinemia, elevação da velocidade de hemossedimentação e da proteína C-reativa (PCR).

Avaliação diagnóstica

Por conta de a apresentação clínica dos tumores cardíacos ser inespecífica, a avaliação com exames complementares é de suma importância para estabelecer a presença do tumor, sua localização e a extensão do envolvimento cardíaco. Com esses objetivos, o ecocardiograma, a RMC e a TC são as modalidades diagnósticas não invasivas preferidas. O ECG fornece poucos dados, além do comprometi-

mento secundário pelo tumor, ou seja, arritmias cardíacas e defeitos de condução. A radiografia de tórax pode ser útil para a identificação de tumores epicárdicos. A presença de cardiomegalia, alargamento mediastinal ou alterações na silhueta cardíaca na radiografia de tórax pode sugerir o diagnóstico de tumor cardíaco. Ocasionalmente também se pode observar a presença de calcificações aos raios X.

Ecocardiografia

O ecocardiograma bidimensional é uma modalidade diagnóstica não invasiva simples, que pode auxiliar a estabelecer o diagnóstico de um tumor cardíaco, na maioria dos pacientes. Nessa situação, quando uma massa sugestiva de tumor cardíaco é detectada ao ecocardiograma transtorácico, faz-se necessária a realização do ecocardiograma transesofágico, o qual apresenta maior sensibilidade e especificidade, especialmente para massas de localização atrial, permitindo a melhor visualização de detalhes anatômicos.

Tomografia computadorizada

A TC é frequentemente utilizada na avaliação de massas cardíacas, fornecendo informações sobre a sua extensão e avaliação das estruturas extracardíacas adjacentes. Embora a RMC forneça informações anatômicas mais detalhadas, além de permitir a identificação do tipo de tumor, a TC é ainda útil quando a RMC não está imediatamente disponível, ou seja, contraindicada.

Ressonância magnética cardíaca

A RMC é um método não invasivo importante na avaliação dos tumores cardíacos, caracterizando a sua forma, tamanho, superfície, além de permitir a avaliação da sua composição tecidual, oferecendo indícios do tipo de tumor e auxiliando na diferenciação entre um trombo de uma massa tumoral. Além disso, a RMC é o método mais sensível para detecção da infiltração tumoral na parede do miocárdio.

Angiografia coronária

A angiografia coronária não é necessária na maioria dos casos, pois as informações pré-operatórias obtidas por métodos não invasivos costumam ser suficientes, além de a angiografia poder acarretar um risco adicional de embolização de um trombo ou do próprio tumor; entretanto, em tumores acometendo a superfície epicárdica, a angiografia coronária é crucial para a determinação da irrigação tumoral e o acometimento das artérias coronárias adjacentes a massa tumoral, podendo ser necessária a ressecção e a revascularização dessas artérias. A angiografia também pode ser indicada quando os métodos não invasivos não foram capazes de caracterizar o tumor, sua localização, acometimento das câmaras cardíacas ou existência de outras lesões cardíacas que possam necessitar de diferente abordagem cirúrgica.

Biópsia transvenosa

A biópsia transvenosa não é necessária na maioria dos casos; além disso, os dados com relação aos riscos e benefícios desse procedimento são limitados. A biópsia deve ser evitada nos tumores em que haja suspeita de mixomas em razão do risco de embolização. Em outros tipos de tumores deve-se avaliar se os benefícios potenciais compensam os riscos do procedimento.

Tumores cardíacos benignos

Cerca de 75% dos tumores cardíacos primários são benignos e os mais frequentes são os mixomas, sendo responsáveis por 50% dos casos[69]. Em nosso meio, Fernandes et al.,[71] em uma revisão de tumores cardíacos primários no Instituto do Coração (InCor) do HCFMUSP, observaram que 92% dos tumores cardíacos primários diagnosticados eram benignos e, destes, os mais frequentes foram os mixomas com incidência de 84%. Eles são os tumores benignos mais frequentes, tanto em adultos quanto em crianças. Nos adultos, após os mixomas, os tumores benignos mais comuns são o fibroelastoma papilar e os lipomas. Nas crianças, outros tumores benignos comuns incluem os rabdomiomas e os fibromas[70,72].

Mixomas

São os tumores cardíacos primários mais comuns em adultos e crianças. Histologicamente, originam-se de células mesenquimais multipotentes localizadas na região subendocárdica, as quais podem se diferenciar em vários outros tipos celulares (incluindo células endoteliais e lipídicas), dispersas em um estroma de mucopolissacarídeos. Os mixomas são pedunculados e apresentam consistência gelatinosa, podendo a superfície ser lisa, vilosa ou friável. Apresentam tamanho que pode variar de 1 a 15 cm de diâmetro (Figura 10). Esses tumores estão localizados mais frequentemente no AE próximo à fossa oval. É importante observar que os tumores localizados na parede posterior do AE são geralmente malignos. Os mixomas também podem ocorrer no AD (10 a 15%) e menos frequentemente nos ventrículos. Os tumores maiores geralmente têm a superfície lisa e apresentam-se clinicamente com sintomas que se assemelham à obstrução

Figura 10. Imagem de estudo ecocardiográfico mostrando mixoma do átrio esquerdo.
Fonte: foto cedida pelo Dr. Fernando Carvalho, do Instituto de Radiologia do HCFMUSP.

da valva mitral. Os tumores com superfície vilosa ou friável ocorrem em cerca de 35% dos mixomas e tendem a apresentar-se clinicamente com fenômenos embólicos. Os mixomas são geralmente tumores solitários (90%), mas já foram descritos múltiplos tumores em um único átrio, bem como tumores de localização biatrial, atrial e ventricular, biventricular. A idade média de apresentação clínica dos mixomas é de 50 anos e dois terços dos pacientes são do sexo feminino. As manifestações clínicas dos mixomas dependem da sua localização, embora os pacientes com mixomas também apresentem sintomas sistêmicos, como febre e perda de peso, além de alterações laboratoriais que sugerem doenças do tecido conectivo. Essas alterações clínicas e laboratoriais podem ser atribuídas à liberação de citocinas e fatores de crescimento mediados pelo mixoma. O tratamento dos mixomas é cirúrgico, com ressecção do tumor por conta do alto risco de embolização ou complicações cardiovasculares, incluindo a morte súbita. Os resultados cirúrgicos são geralmente bons com taxa de mortalidade operatória menor que 5%.

Complexo de Carney

O complexo de Carney ou "síndrome mixoma" é uma síndrome autossômica dominante caracterizada por anomalias na pigmentação da pele (lentigos pigmentados, nevo azul na face, pescoço e tronco), mixomas cardíacos e extracardíacos, schwannomas e neoplasias endócrinas (hipófise, adrenocortical e testicular). O complexo de Carney geralmente acomete pacientes a partir da terceira década de vida e apresenta alta taxa de recorrência pós-ressecção (12 a 22%).

Fibroelastoma papilar

É o segundo tumor primário mais comum do coração em adultos. Seu aspecto é semelhante ao de uma anêmona-do-mar e apresenta cerca de 1 cm de comprimento, mas o tamanho pode variar de 2 mm até 7 cm. São tumores únicos e móveis em 40% dos casos. Estão localizados frequentemente na superfície ventricular da valva aórtica (36%). A superfície atrial da valva mitral (29%) é a segunda localização mais frequente desse tumor. São geralmente detectados aos 60 anos e a incidência em homens e mulheres é semelhante. A manifestação clínica do fibroelastoma papilar é secundária à embolização do próprio tumor ou por trombos. Assim, a apresentação clínica mais comum é o acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório. Esses tumores podem simular endocardite infecciosa em razão da associação de fenômenos embólicos e anormalidades do aparelho valvar ao ecocardiograma. Apesar do acometimento valvular, a disfunção do aparelho valvar não é comum, embora os tumores com crescimento na valva aórtica possam levar à obstrução do óstio coronário e causar isquemia ou infarto do miocárdio. Outras apresentações clínicas podem ser a morte súbita, insuficiência cardíaca, síncope ou pré-síncope e eventos embólicos sistêmicos ou pulmonares[70,73]. O tratamento recomendado é a ressecção cirúrgica do tumor, por conta do risco de embolização; entretanto, alguns grupos sugerem que pacientes assintomáticos com tumores pequenos e não móveis podem ser mantidos em observação, sem necessidade de ressecção do tumor.

Rabdomiomas

É o segundo tumor benigno mais comum em crianças e a maioria acomete crianças com menos de um ano. Os rabdomiomas são tumores pequenos e lobulados com diâmetro que varia de 2 mm até 2 cm. São quase sempre múltiplos e a maioria dos pacientes tem pelo menos uma lesão obstrutiva intracavitária. Existe uma clara associação entre rabdomiomas e esclerose tuberosa. Cerca de 80% dos pacientes com rabdomiomas têm esclerose tuberosa e 60% dos pacientes com diagnóstico de esclerose tuberosa apresentam rabdomiomas. Os rabdomiomas afetam mais frequentemente os ventrículos, com igual frequência no em VE, VD e septo interventricular. Os átrios são afetados em 30% dos casos, podendo o tumor ter crescimento uni ou biatrial. A manifestação clínica depende da localização e tamanho do tumor. Os tumores próximos ao sistema de condução podem causar arritmias (taquicardia supraventricular paroxística, taquicardia ventricular e morte súbita) e bloqueios de condução, sendo esta a manifestação mais comum. Os tumores com crescimento intracavitário podem levar a sinais e sintomas de insuficiência cardíaca em razão da obstrução do fluxo sanguíneo. A maioria dos rabdomiomas regride espontaneamente e a ressecção do tumor raramente é necessária, a menos que a criança seja sintomática[70,74].

Lipomas

É um tumor benigno do tecido conectivo, com igual frequência em ambos os sexos e acometendo mais frequentemente a região subendocárdica. Esses tumores são firmes, não capsulados, com diâmetro que pode variar de 1 a 15 cm; entretanto, já foram descritos grandes lipomas com até 4,8 kg[70]. Os sintomas são geralmente secundários à invasão do tecido local, podendo manifestar-se por arritmias, bloqueios de condução e morte súbita. O acometimento valvar pode levar a insuficiência valvar e insuficiência cardíaca[75]. O diagnóstico pode ser feito pelo ecocardiograma. A RMC pode auxiliar no diagnóstico mostrando padrões distintos de tecido gorduroso. Por conta do caráter progressivo, os lipomas miocárdicos necessitam de ressecção cirúrgica. Os lipomas pericárdicos são achados ocasionais e não apresentam manifestações clínicas significativas, podendo raramente apresentar grandes proporções, e nesses casos o raio X de tórax pode erroneamente ser interpretado como derrame pericárdico ou cardiomegalia.

Fibromas

É o segundo tumor benigno mais comum na população pediátrica, mais frequentemente detectado antes dos 10 anos, e um terço com menos de 1 ano e ocorrendo igualmente em ambos os sexos. Os fibromas são tumores benignos do tecido conectivo derivado dos fibroblastos, ge-

ralmente crescem no tecido ventricular e são grandes, variando de 3 a 10 cm de diâmetro. Esses tumores se desenvolvem cinco vezes mais frequentemente no ventrículo esquerdo do que no ventrículo direito[76]. Os fibromas são frequentemente sintomáticos, manifestando-se mais comumente por sintomas de insuficiência cardíaca, por conta da obstrução do fluxo sanguíneo intraventricular ou interferindo no funcionamento do aparelho valvar. Também pode ocorrer disfunção miocárdica e distúrbios de condução. A morte súbita é descrita em 14%, mais frequentemente em crianças. O ecocardiograma demonstra a presença de uma massa ecogênica, homogênea e intramural. A TC ou a RMC confirmam o diagnóstico. Os tumores sintomáticos necessitam de ressecção, e a ressecção completa de grandes tumores pode necessitar de transplante cardíaco.

Tumores cardíacos malignos

Tumores malignos primários

Aproximadamente 15% dos tumores primários do coração são malignos. Entre estes, os mais comuns são os sarcomas (95%). Esses tumores derivam de células mesenquimais e apresentam uma variedade de tipos morfológicos, incluindo os angiossarcomas (mais comum), rabdomiossarcomas, fibrossarcomas e leimiossarcomas.

Os angiossarcomas correspondem a 30% dos sarcomas primários do coração. São duas vezes mais frequentes em homens do que nas mulheres e acometem quase exclusivamente indivíduos adultos. Esses tumores são compostos por células malignas que formam canais vasculares e crescem predominantemente no AD. O fluxo sanguíneo pelo tumor pode produzir um sopro precordial contínuo. A deterioração clínica costuma ser rápida nesse tipo de tumor.

Os rabdomiossarcomas correspondem a 20% dos sarcomas primários do coração. Também são mais comuns nos homens. Ocorrem predominantemente em adultos, embora já tenham sido descritos em crianças. Esses tumores são geralmente infiltrativos, mas ocasionalmente podem desenvolver extensões polipoides, sendo confundidos com mixomas. É comum a ocorrência de múltiplos locais de envolvimento miocárdico. Apresentam mau prognóstico.

Os fibrossarcomas correspondem a 5 a 10% dos tumores malignos do coração. São compostos por células fusiformes com extensas áreas de necrose e hemorragia, com tendência para infiltração miocárdica extensa.

Os sarcomas ocorrem mais frequentemente entre os 30 e 50 anos, sendo incomuns em crianças. Assim como os tumores benignos, a manifestação clínica dos tumores malignos é determinada pela localização do tumor; entretanto, algumas características são sugestivas de malignidade: crescimento rápido, invasão mediastinal, derrame pericárdico hemorrágico, dor precordial e extensão para veias pulmonares. Muitos pacientes apresentam dispneia progressiva e evidências de insuficiência cardíaca direita. A invasão da veia cava superior pode resultar em edema de face e de extremidades superiores. Na invasão da veia cava inferior são observados sinais de congestão visceral. Na invasão intramural pelo tumor podem ocorrer arritmias, distúrbios de condução e morte súbita.

O diagnóstico é baseado nos achados ecocardiográficos, RMC e TC, os quais definem a presença do tumor e a sua relação com as estruturas anatômicas adjacentes.

A sobrevida mediana após o início dos sintomas varia de 6 a 12 meses e os pacientes com ressecção completa do tumor apresentam melhor prognóstico com sobrevida mediana de 12 a 24 meses.

A ressecção cirúrgica completa do tumor é o tratamento de escolha, embora muitos pacientes desenvolvam doença recorrente mesmo após a ressecção do tumor. Os maus resultados do tratamento cirúrgico têm levado a tentativas de tratar esses pacientes com transplante cardíaco, caso não haja a presença de doença extracardíaca. A quimioterapia adjuvante tem sido utilizada em associação com a ressecção cirúrgica, embora não tenham sido conduzidos estudos clínicos randomizados. A radioterapia tem sido utilizada no tratamento de metástases.

Tumores malignos secundários

A maioria dos tumores malignos do coração é de origem metastática, e a maior parte desses tumores metastáticos acomete o pericárdio, geralmente carcinomas. O envolvimento cardíaco metastático pode desenvolver-se por via hematológica, invasão direta do mediastino ou crescimento tumoral pela veia cava com extensão para o AD[77]. Em razão de sua alta prevalência, as metástases por câncer pulmonar são as que mais frequentemente acometem o coração, seguidas por câncer de mama, linfoma e leucemia. O melanoma é o tumor com maior predisposição para metástase cardíaca[78], seguido pelos tumores de células germinativas e leucemia. A apresentação clínica típica é o derrame pericárdico ou o tamponamento e a obstrução das veias pulmonares pela extensão direta do tumor. O comprometimento cardíaco metastático deve sempre ser considerado em um paciente com doença maligna que desenvolva sintomas cardiovasculares, particularmente quando associado a cardiomegalia, presença de um novo sopro cardíaco ou arritmia cardíaca. O comprometimento cardíaco metastático deve ser diferenciado da cardiotoxicidade secundária à quimioterapia, particularmente as antraciclinas.

A avaliação diagnóstica segue a mesma rotina que nos tumores malignos primários, ou seja, ecocardiograma, RMC e TC para determinação da extensão do comprometimento cardíaco.

A ressecção da metástase tem sido realizada como opção terapêutica para alívio dos sintomas e prolongamento da sobrevida.

Considerações finais

- A miocardite aguda acomete mais frequentemente adultos jovens do sexo masculino, sendo uma das principais causas de morte súbita em pessoas com menos de

40 anos e crianças. Cintilografia miocárdica, RM e novas técnicas de pesquisa viral e de imuno-histoquímica pela biópsia endomiocárdica têm permitido uma melhor compreensão da doença e possibilitado a melhora na sensibilidade diagnóstica, além da identificação do fator etiológico com impacto positivo na terapêutica. A miocardite é causada por uma ampla variedade de agentes infecciosos e não infecciosos; entretanto, as causas infecciosas, como as infecções virais, são as mais frequentes. Em 27,3% dos casos foi observada uma infecção viral múltipla. No Brasil, a doença de Chagas continua sendo a principal causa de miocardite nas áreas endêmicas. A miocardite deve ser suspeitada quando um quadro de insuficiência cardíaca ou de arritmia surge repentinamente num paciente jovem e hígido. A biópsia endomiocárdica é considerada o método "padrão-ouro" para o diagnóstico da miocardite.

- A pericardite aguda é um processo inflamatório que acomete o pericárdio, ocorrendo mais frequentemente em adultos jovens do sexo masculino. A causa mais comum é a idiopática. O quadro clínico é de dor torácica retroesternal, intensa, lancinante, frequentemente irradiada para pescoço, ombros ou dorso. Pode-se auscultar o atrito pericárdico. O ECG apresenta alterações típicas para o diagnóstico, sendo observada elevação difusa do segmento ST. A maioria dos casos são autolimitados e evoluem sem complicações. A hospitalização é recomendada: causas não idiopáticas, comprometimento hemodinâmico, febre > 38ºC, leucocitose, tamponamento cardíaco, derrame pericárdico volumoso, pacientes imunossuprimidos, uso de anticoagulantes, trauma agudo, elevação das troponinas cardíacas (miopericardite). O tratamento medicamentoso inclui o uso de AINH, colchicina, glicocorticoides, repouso e evitar atividade física.

- A causa mais comum de derrame pericárdico são as neoplasias e infecções. A sintomatologia é secundária à compressão das estruturas ao redor do coração pelo derrame ou por insuficiência cardíaca diastólica. O ecocardiograma é o principal método para o diagnóstico do derrame pericárdico. O tratamento tem como foco o controle da doença de base. A pericardiocentese está indicada nos grandes derrames pericárdicos, tamponamento ou com finalidades diagnósticas.

- O tamponamento cardíaco ocorre quando o acúmulo de líquido no espaço pericárdico leva ao aumento na pressão intrapericárdica, causando limitação do enchimento ventricular na diástole e resultando em diminuição do débito cardíaco. A tríade de Beck (hipotensão, distensão venosa jugular e abafamento das bulhas cardíacas) ocorre em aproximadamente 10 a 40% dos pacientes com tamponamento. O diagnóstico é confirmado pelo ecocardiograma. O tratamento requer admissão hospitalar imediata e rápida drenagem pericárdica por pericardiocentese.

- A pericardite constritiva ocorre por espessamento anormal do pericárdio, restringindo o enchimento cardíaco com redução do débito cardíaco. A causa mais comum é a idiopática. O principal método diagnóstico é a TC, permitindo a avaliação da espessura do pericárdio e calcificações. Os pacientes desenvolvem sinais de insuficiência cardíaca direita. O tratamento medicamentoso é pouco efetivo e não modifica a progressão ou o prognóstico da doença, sendo a pericardiectomia recomendada na maioria dos pacientes.

- Os tumores primários do coração são extremamente raros, cerca de 75% são benignos e os mais frequentes são os mixomas, tanto em adultos quanto em crianças. Os tumores malignos primários do coração são raros e a maioria é constituída por sarcomas. O envolvimento metastático do coração é relativamente frequente, sendo a maior parte secundária a câncer de pulmão ou de mama. Os sinais e sintomas provocados pelos tumores cardíacos são determinados pela localização do tumor no coração do que pela sua histopatologia. Os sintomas podem ser causados por obstrução da circulação, alteração no funcionamento do aparelho valvar, invasão direta do miocárdio, embolização ou por manifestações sistêmicas. O comprometimento metastático do coração ou do pericárdio deve ser suspeitado quando um paciente com câncer desenvolve sintomas cardiovasculares. Na suspeita de um tumor cardíaco, os métodos de diagnóstico por imagem podem auxiliar no diagnóstico do tumor: ecocardiografia, RMC e TC. Confirmado o diagnóstico de tumor cardíaco, o tratamento, sempre que possível, consiste na ressecção cirúrgica do tumor. As principais complicações dos tumores cardíacos são a embolização e a morte súbita.

Referências bibliográficas

1. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, Factor SM, Fallon JT, Fenoglio JJ Jr, Olsen EG, Schoen FJ. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. Am J Cardiovasc Pathol. 1987;1(1):3-14.
2. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Forceon the Definition and Classification of cardiomyopathies. Circulation. 1996;93(5):841-2.
3. Hahn EA, Hartz VL, Moon TE, O'Connell JB, Herskowitz A, McManus BM, Mason JW. The Myocarditis Treatment Trial: design, methods and patients enrollment. EurHeart J. 1995;16(Suppl O):162-7.
4. Felker GM, Hu W, Hare JM, Hruban RH, Baughman KL, Kasper EK. The spectrum ofdilated cardiomyopathy. The Johns Hopkins experience with 1,278 patients. Medicine (Baltimore). 1999;78(4):270-83.
5. Doolan A, Langlois N, Semsarian C. Causes of sudden cardiac death in young Australians. Med J Aust. 2004;180(3):110-2.
6. Montera MW, Mesquita ET, Colafranceschi AD. Oliveira Junior AM, Rabischoffsky A, Ianni BM, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Miocardites e Pericardites. Arq Bras Cardiol. 2013;100(4 supl 1):1-36.
7. Neuspiel DR, Kuller LH. Sudden and unexpected natural death in childhood andadolescence. JAMA. 1985;254(10):1321-5.
8. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. N Engl J Med. 2000;343(19):1388-98.
9. Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, Seeberg B, Bock T, Lassner D, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventriculardysfunction. Circulation. 2005;111(7):887-93.
10. Herskowitz A, Wu TC, Willoughby SB, Vlahov D, Ansari AA, Beschorner WE, et al. Myocarditis and cardiotropic viral infection associated with severe left ventricular dysfunction in late-stage infection with human immunodeficiency virus. J Am Coll Cardiol. 1994;24(4):1025-32.
11. Hofman P, Drici MD, Gibelin P, Michiels JF, Thyss A. Prevalence of toxoplasma myocarditis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Br Heart J. 1993;70(4):376-81.
12. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, et al. Update on myocarditis. J Am Coll Cardiol. 2012;59(9):779-92.
13. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2013;34(33):2636-48, 2648a-2648d.

14. Brown CA, O'Connell JB. Myocarditis and idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Med. 1995;99(3):309-14.
15. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. N Engl J Med. 2000;342(15):1077-84.
16. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM, Billingham ME, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. N Engl J Med. 1995;333(5):269-75.
17. Matsuura H, Palacios IF, Dec GW, Fallon JT, Garan H, Ruskin JN, et al. Intraventricular conduction abnormalities in patients with clinically suspectedmyocarditis are associated with myocardial necrosis. Am Heart J. 1994;127(5):1290-7.
18. Eckart RE, Scoville SL, Campbell CL, Shry EA, Stajduhar KC, Potter RN, et al. Sudden death in young adults: a 25-year review of autopsies inmilitary recruits. Ann Intern Med. 2004;141(11):829-34.
19. Heymans S. Myocarditis and heart failure: need for better diagnostic, predictive, and therapeutic tools. Eur Heart J. 2007;28(11):1279-80.
20. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin Iassociated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. Circulation.1997;95(1):163-8.
21. Lauer B, Niederau C, Kühl U, Schannwell M, Pauschinger M, Strauer BE, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. J Am Coll Cardiol. 1997;30(5):1354-9.
22. Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. Circulation. 2006;113(6):876-90.
23. Chida K, Ohkawa S, Esaki Y. Clinicopathologic characteristics of elderly patients with persistent ST segment elevation and inverted T waves: evidence of insidious or healed myocarditis? J Am CollCardiol. 1995;25(7):1641-9.
24. Badorff C, Zeiher AM, Hohnloser SH. Torsade de pointes tachycardia as a rare manifestation of acute enteroviral myocarditis. Heart. 2001;86(5):489-90.
25. Theleman KP, Kuiper JJ, Roberts WC. Acute myocarditis (predominately lymphocytic) causing sudden death without heart failure. Am J Cardiol. 2001 ;88(9):1078-83.
26. Camargo PR, Mazzieri R, Snitcowsky R, et al. Biópsia endomiocárdica e mapeamento miocárdico com gálio-67 no diagnóstico de miocardite ativa em crianças portadoras de miocardiopatia dilatada. Arq Bras Cardiol. 1990; 54:27-31.
27. Kühl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, Seeberg B, Lober C, Noutsias M, et al. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction. Circulation. 10;107(22):2793-8.
28. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA, et al. Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(4 Suppl):S525-53.
29. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, Dec GW, Loh E, Torre-Amione G, et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. Circulation. 2001;103(18):2254-9.
30. Mobini R, Staudt A, Felix SB, Baumann G, Wallukat G, Deinum J, et al. Hemodynamic improvement and removal of autoantibodies against beta1-adrenergic receptor by immunoadsorption therapy in dilated cardiomyopathy. J Autoimmun. 2003;20(4):345-50.
31. Skudicky D, Bergemann A, Sliwa K, Candy G, Sareli P. Beneficial effects of pentoxifylline in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors and carvedilol: results of a randomized study. Circulation. 2001;103(8):1083-8.
32. Sliwa K, Skudicky D, Candy G, Bergemann A, Hopley M, et al. The addition of pentoxifylline to conventional therapy improves outcome in patients with peripartum cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2002;4(3):305-9.
33. Dudzinski DM, Mak GS, Hung JW. Pericardial diseases. Curr Probl Cardiol. 2012;37(3):75-118.
34. Kostreva DR, Pontus SP. Pericardial mechanoceptors with phrenic afferents. Am J Physiol. 1993;264:H1836.
35. Miyazaki T, Pride HP, Zipes DP. Prostaglandins in the pericardial fluid modulate neural regulation of cardiac electrophysiological properties. Circ Res. 1990;66(1):163-75.
36. Applegate RJ, Johnston WE, Vinten-Johansen J, Klopfenstein HS, Little WC. Restraining effect of intact pericardium during acute volume loading. Am J Physiol. 1992;262(6 Pt 2):H1725-33.
37. Kansal S, Roitman D, Sheffield LT. Two-dimensional echocardiography of congenital absence of pericardium. Am Heart J. 1985;109(4):912-5.
38. LeWinter MM, Kabbani S. Pericardial diseases. In: Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Douglas P. Zipes et al., 7. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1757-1780.
39. Meyers DG, Meyers RE, Prendergast TW. The usefulness of diagnostic tests on pericardial fluid. Chest. 1997;111(5):1213-21.
40. Lange RA, Hillis LD. Clinical practice. Acute pericarditis. N Engl J Med. 2004;351(21):2195-202.
41. Rostand SG, Rutsky EA. Pericarditis in end-stage renal disease. Cardiol Clin. 1990;8(4):701-7.
42. Wood JE, Mahnensmith RL. Pericarditis associated with renal failure: evolution and management. Semin Dial. 2001;14(1):61-6.
43. Sugiura T, Iwasaka T, Takayama Y, Matsutani M, Hasegawa T, Takahashi N, Inada M. Factors associated with pericardial effusion in acute Q wave myocardial infarction. Circulation. 1990;81(2):477-81.
44. Oliva PB, Hammill SC, Edwards WD. Electrocardiographic diagnosis of postinfarction regional pericarditis. Ancillary observations regarding the effect of reperfusion on the rapidity and amplitude of T wave inversion after acute myocardial infarction. Circulation. 1993;88(3):896-904.
45. Khan AH. The post cardiac injury syndromes. Clin Cardiol. 1992;15(2):67-72.
46. Stewart JR, Fajardo LF, Gillette SM, Constine LS. Radiation injury to the heart. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995;31:1205.
47. Applefeld MM, Wiernik PH. Cardiac disease after radiation therapy for Hodgkin's disease: analysis of 48 patients. Am J Cardiol. 1983;51:1679.
48. Imazio M, Spodick DH, Brucato A, Trinchero R, Markel G, Adler Y. Diagnostic issues in the clinical management of pericarditis. Int J Clin Pract. 2010;64(10):1384-92.
49. Imazio M, Demichelis B, Parrini I, Giuggia M, Cecchi E, Gaschino G, et al. Day-hospital treatment of acute pericarditis: a management program for outpatient therapy. J Am Coll Cardiol. 2004;43(6):1042-6.
50. Lilly LS. Treatment of acute and recurrent idiopathic pericarditis. Circulation. 2013;127(16):1723-6.
51. Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. N Engl J Med. 2013;369:1522.
52. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the COlchicine for acute PEricarditis (COPE) trial. Circulation. 2005;112:2012.
53. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, Demarie D, Pomari F, Moratti M, et al. Colchicine as first-choice therapy for recurrent pericarditis: results of the CORE (COlchicine for REcurrent pericarditis) trial. Arch Intern Med. 2005;165:1987-1991.
54. Imazio M, Brucato A, Cemin R, Ferrua S, Belli R, Maestroni S, et al.; CORP (COlchicine for Recurrent Pericarditis) Investigators. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. Ann Intern Med. 2011 Oct 4;155(7):409-14.
55. Sagristà-Sauleda J, Mercé J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Clinical clues to the causes of large pericardial effusions. Am J Med. 2000;109(2):95-101.
56. Van Trigt P, Douglas J, Smith PK, Campbell PT, Wall TC, Kenney RT, O'Connor CM, Sheikh KH, Corey GR. A prospective trial of subxiphoid pericardiotomy in the diagnosis and treatment of large pericardial effusion. A follow-up report. Ann Surg. 1993;218(6):777-82.
57. Dunn PM, MacNichol J, Krekeler MM, Rotter SM, Brown K. Roentgenograms inpericardial effusion. JAMA. 1987;258(14):1890-1.
58. Heinsimer JA, Collins GJ, Burkman MH, Roberts L Jr, Chen JT. Supinecross-table lateral chest roentgenogram for the detection of pericardialeffusion. JAMA. 1987;257(23):3266-8.
59. Vaitkus PT, Herrmann HC, Le Winter MM. Treatment of malignant pericardial effusion. JAMA. 1994;272(1):59-64.
60. Reddy PS, Curtiss EI. Cardiac tamponade. Cardiol Clin. 1990 Nov;8(4):627-37.
61. Reddy PS, Curtiss EI, Uretsky BF. Spectrum of hemodynamic changes in cardiac tamponade. Am J Cardiol. 1990;66(20):1487-91.
62. Curtiss EI, Reddy PS, Uretsky BF, Cecchetti AA. Pulsus paradoxus: definition and relation to the severity of cardiac tamponade. Am Heart J. 1988;115(2):391-8.
63. Wall TC, Campbell PT, O'Connor CM, Van Trigt P, Kenney RT, Sheikh KH, et al. Diagnosis and management (by subxiphoid pericardiotomy) of large pericardial effusions causing cardiac tamponade. Am J Cardiol. 1992;69(12):1075-8.
64. Dudzinski DM, Mak GS, Hung JW. Pericardial diseases. Curr Probl Cardiol. 2012;37(3):75-118.
65. Bilchick KC, Wise RA. Paradoxical physical findings described by Kussmaul: pulsus paradoxus and Kussmaul's sign. Lancet. 2002;359(9321):1940-2.
66. Spodick DH. Pericarditis, pericardial effusion, cardiac tamponade, and constriction. Crit Care Clin. 1989;5(3):455-76.
67. Majano-Lainez RA. Cardiac tumors: a current clinical and pathological perspective. Crit Rev Oncog. 1997;8(4):293-303.
68. Lam KY, Dickens P, Chan AC. Tumors of the heart. A 20-year experience with areview of 12,485 consecutive autopsies. Arch Pathol Lab Med. 1993;117(10):1027-31.
69. Silverman NA. Primary cardiac tumors. Ann Surg. 1980 Feb;191(2):127-38.
70. Sabatine MS, Colucci WS, Schoen FJ. Primary tumors of the heart. In: Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Douglas P. Zipes et al., 7. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1741-55.
71. Fernandes F, Soufen HN, Ianni BM, Arteaga E, Ramires FJ, Mady C. Primary neoplasms of the heart. Clinical and histological presentation of 50 cases. Arq Bras Cardiol. 2001;76(3):231-7.
72. Jallad N, Parikh R, Daoko J, Albareqdar E, Al-Dehneh A, Goldstein J, et al. Concurrent primary cardiac tumors of differing histology andorigin: case report with literature review. Tex Heart Inst J. 2009;36(6):591-3.
73. Gowda RM, Khan IA, Nair CK, Mehta NJ, Vasavada BC, Sacchi TJ. Cardiac papillary fibroelastoma: a comprehensive analysis of 725 cases. Am Heart J. 2003;146(3):404-10.
74. Kocaba A, Ekici F, Cetin I, Emir S, Demir HA, Arı ME, et al. Cardiac rhabdomyomas associated with tuberous sclerosis complex in 11 children: presentation to outcome. Pediatr Hematol Oncol. 2013;30(2):71-9.
75. Caralps JM, Martí V, Ferrés P, Ruyra X, Subirana MT. Mitral valve repair after excision of a fibrolipoma. Ann Thorac Surg. 1998;66(5):1808-9.
76. ElBardissi AW, Dearani JA, Daly RC, Mullany CJ, Orszulak TA, Puga FJ, Schaff HV. Analysis of benign ventricular tumors: long-term outcome after resection. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008;135(5):1061-8.
77. Fernandez LA, Couban S, Sy R, Miller R. An unusual presentation of extramedullary plasmacytoma occurring sequentially in the testis, subcutaneoustissue, and heart. Am J Hematol. 2001;67(3):194-6.
78. Savoia P, Fierro MT, Zaccagna A, Bernengo MG. Metastatic melanoma of the heart. J Surg Oncol. 2000;75(3):203-7.

Insuficiência Cardíaca 23

Edimar Alcides Bocchi

SUMÁRIO

Introdução

O conhecimento sobre insuficiência cardíaca (IC) tem recebido grande avanço nos últimos anos. O capítulo da edição anterior foi reformulado para se readequar aos novos conhecimentos[1]. A IC é definida como uma síndrome em que o coração é incapaz de ofertar fluxo sanguíneo adequadamente aos tecidos por redução ou limitação para aumentar o débito cardíaco diante de aumento da necessidade, ou o faz à custa de elevação da sua pressão de enchimento. Essas alterações podem se apresentar conjuntamente. Contudo, por conta da heterogeneidade e da complexidade da IC, não existe uma definição amplamente difundida e aceita. Geralmente, a IC resulta de disfunção estrutural ou funcional do coração, que compromete a sua capacidade de se encher de sangue e/ou de ejetá-lo. Salienta-se a diferenciação entre "insuficiência miocárdica", que ocorre quando a função miocárdica é comprometida primariamente, e a "insuficiência circulatória", que se dá quando uma anormalidade de algum componente da circulação secundariamente, compromete o coração e é responsável pela manifestação da IC.

Relevância epidemiológica

A IC é um importante e crescente problema de saúde pública em todas as regiões do mundo, e de alto custo social. Nos Estados Unidos, aproximadamente 5 milhões de pacientes apresentam IC[1,2]. Na America Latina, incluindo o Brasil, a IC devida à doença de Chagas tem importante prevalência[3].

No Brasil, estima-se que cerca de 300 mil internações ocorrem por conta da IC, consumindo milhões de reais por ano, sendo a primeira causa de internação pelo SUS por doença cardiovascular, e principal causa nos pacientes acima de 60 anos de idade[2,4]. A incidência e a prevalência da IC aumentam com o crescimento da população acima dos 65 anos[1,2]. A IC com fração de ejeção preservada é responsável por aproximadamente metade dos casos, acomete preferencialmente mulheres, pessoas de faixas etárias mais elevadas e hipertensos[5]. Na America Latina, a prevalência de IC com fração de ejeção de ventrículo esquerdo reduzida é de 64 a 69%.

Tipos de IC

Com o objetivo de obter uma melhor estratégia no seu diagnóstico etiológico, estratificação de risco e tratamento, a IC pode ser classificada de várias formas. Essa classificação pode ser de acordo com o tipo de insuficiêncai cardíaca considerando condição clínica, hemodinâmica, funcional ou a etiologia.

1. Duração: aguda, subaguda ou crônica. IC aguda quando de recente começo e crônica de longa duração. Utiliza-se o termo "de novo" quando do seu primeiro aparecimento. Quanto maior a duração, mais completo o remodelamento (modificação do coração), com manifestações mais típicas de retenção hídrica periférica. Inversamente na forma aguda, por exemplo, após um infarto agudo do miocárdio (IAM), pode não haver as manifestações crônicas, mas pode haver congestão pulmonar. O tratamento e o sucesso do tratamento são diferentes entre as duas formas.

2. IC de ventrículo direito ou esquerdo ou mista: clinicamente, a IC esquerda caracteriza-se pela presença de sinais e sintomas de congestão pulmonar (dispneia aos esforços, tosse noturna, dispneia paroxística noturna, ortopneia, crepitações pulmonares). A IC direita está relacionada aos sinais e sintomas de congestão sistêmica (estase jugular, edema de membros inferiores, hepatomegalia dolorosa, ascite), ambas podem ter baixo débito cardíaco. A disfunção do ventrículo esquerdo pode causar disfunção do ventrículo direito. Essa classificação tem importância no diagnóstico diferencial de certas causas de IC em que pode predominar umas das manifestações. Por exemplo, a doença de Chagas tem manifestação de esquerdo e direito; a doença restritiva, com frequência, tem ascite; *cor pulmonale* apresenta manifestações de ventrículo direito comprometido. No entanto, pode haver congestão sistêmica sem disfunção importante de ventrículo direito por conta de retenção de sódio e água em razão da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

3. Débito cardíaco: débito alto (rara) ou reduzido. Como exemplo, pacientes com tireotoxicose, fístula arteriovenosa, beribéri ou anemia importante e/ou doença de Paget podem apresentar débito cardíaco com valores elevados associadamente a sinais e sintomas de IC, caracterizando uma síndrome de alto débito. Nesse caso, a estratégia terapêutica é totalmente diferente da de baixo débito, que se caracteriza por sinais de má perfusão (pele fria, sudorese) e congestão.

4. Redução de fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE) ou direito (FEVD): quando a fração da FEVE e/ou FEVD de ejeção de ventrículo esquerdo/direito é reduzida, é chamada sistólica ou mais comumente IC com fração de ejeção reduzida (IC FEVEr); inversamente, é chamada de IC com FEVE preservada (FEVEp) (diastólica), quando a FEVE não é comprometida. Na IC com FEVEp, há dificuldade de enchimento do coração ou enchimento com pressões elevadas, mas o volume sistólico em repouso é preservado. Essa classificação é importante, pois algumas etiologias manifestam-se predominantemente de uma forma ou de outra. A resposta e o tipo de tratamento também são diferentes.

5. Classe funcional: correntemente utilizada na prática clínica, a classificação proposta pela New York Heart Association (NYHA) avalia a limitação de esforço em pacientes com IC. É útil na prática diária por ser de fácil aplicação e apresentar valor prognóstico (Quadro 1).

Quadro 1. Classificação conforme Classe Funcional da New York Heart Association (NYHA)

Classe	Descrição	Mortalidade anual
I	Paciente com doença cardíaca, porém sem limitação para atividades físicas habituais	5%
II	Paciente com leve limitação para atividades físicas habituais; assintomático em repouso	10%
III	Paciente com grande limitação para atividades físicas habituais; assintomático em repouso	30%
IV	Paciente sintomático inclusive em repouso	50 a 60%

6. Estágios: mais recentemente, foi proposto um novo sistema de estadiamento baseado na evolução e na progressão da IC. Essa forma de estadiamento reflete o modelo fisiopatológico da IC, que considera essa síndrome como a via final comum a diferentes doenças cardíacas em indivíduos com fatores de risco. Essa representação da IC cardíaca com caráter contínuo possui implicações preventivas, prognósticas e também terapêuticas[1,2] (Figura 1).

7. Estabilidade: de acordo com a estabilidade e as manifestações clínicas, a IC pode ser compensada, descompensada ("de novo" ou crônica que descompensou) ou persistentemente descompensada, quando os sinais/sintomas de descompensação persistem (Figura 2). Entende-se por descompensação o aparecimento de sinais/sintomas, como edema ou hipoperfusão ou hipotensão, que determinam uma nova estratégia terapêutica de ambulatório ou a partir de admissão hospitalar. Seu reconhecimento tem importância para uma terapêutica adequada e possíveis fatores precipitantes devem ser investigados.

8. Perfil hemodinâmico: a partir da presença de congestão e da hipoperfusão, foi desenvolvida a classificação clínico-hemodinâmica, sendo dividida em quatro situações distintas que apresentam implicação terapêutica e prognóstica (Figura 3)[6]. Conforme o perfil do paciente, o médico poderá escolher diferentes medicações e procedimentos terapêuticos como diurético ou volume ou drogas inotrópicas ou drogas vasodilatoras, ou combinação.

9. Obstrução mecânica: tem importância no diagnóstico e tratamento reconhecer se há obstrução ou disfunção mecânica que pode ser corrigida nas válvulas cardíacas, como estenose aórtica, estenose mitral, insuficiência aórtica, mitral, obstrução, tromboembolismo pulmonar agudo ou crônico.

10. "INTERMACS" (Interagency Registry of Mechanically Assisted Circulatory Support): O objetivo do INTERMACS é classificar pacientes com IC para indicação do melhor tratamento, sobretudo quanto ao suporte inotrópico e uso de dispositivos. É uma classificação dirigida

A → B → C → D

A	B	C	D
Alto risco	**Lesão estrutural sem IC**	**Lesão estrutural com IC**	**IC refratária**
Hipertensão Doença coronariana Diabetes Alcoolismo Doença reumática História familiar	Hipertrofia Fibrose Infarto Valvopatia	Lesão estrutural Sintoma de IC	Necessidade de intervenção especializada
Prevenção da lesão	Evitar progressão da lesão Iniciar tratamento específico	Tratamento Associar sintomáticos	

Figura 1. Estágios da insuficiência cardíaca. A: hipertensão arterial, coronariopatia, etilismo, sorologia postiva para Chagas; B: infarto agudo do miocárdio, hipertrofia ventricular; C: insuficiência cardíaca sintomática; D: classe funcional IV persistente, choque cardiogênico.

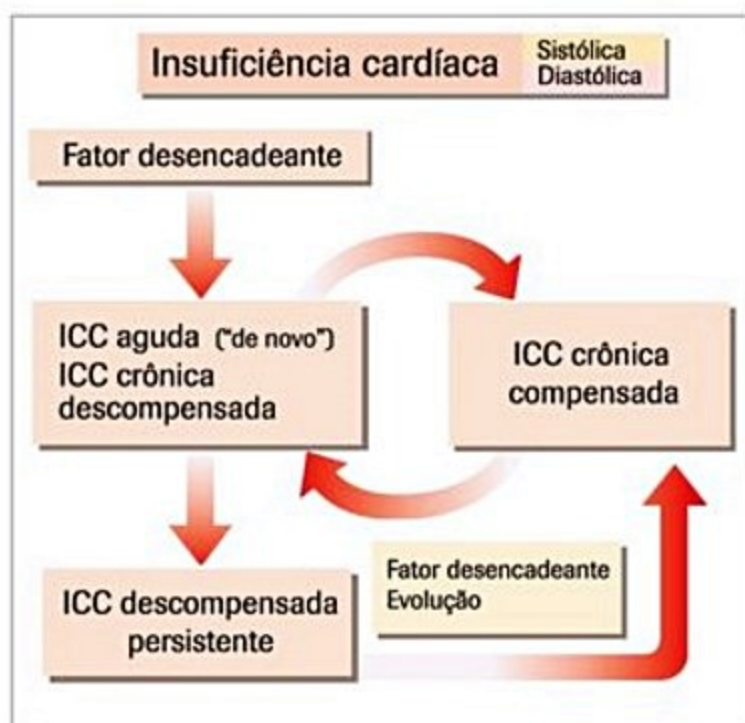



Figura 2. Formas de apresentação da insuficiência cardíaca.
I Latin American Guidelines for the Assessment and Management of Decompensated Heart Failure. Arq Bras Cardiol. 2005;85(Suppl 3):49-94;1-48.

	CONGESTÃO NÃO	CONGESTÃO SIM
MÁ PERFUSÃO NÃO	"Seco" "Quente"	"Úmido" "Quente"
MÁ PERFUSÃO SIM	"Seco" "Frio"	"Úmido" "Frio"

Figura 3. Classificação da insuficiência cardíaca segundo perfil hemodinâmico. Seco: sem sinais de congestão; quente: com boa perfusão; frio: com má perfusão; úmido: com sinais de congestão.

principalmente para IC descompensada. O paciente mais grave é INTERMACS I ("*crash and burn*") (hipotensão importante com hipoperfusão grave, apesar das doses crescentes de inotrópicos, com aumento de lactato e/ou acidose sistêmica necessitando de intervenção imediata; INTERMACS II: piorando apesar de inotrópicos; INTERMACS III: estável com inotrópicos por via endovenosa com dificuldade para retirar a dependência de inotrópicos; INTERMACS IV: episódios recorrentes de descompensação necessitando diurético por via endovenosa; INTERMACS V: paciente em casa com alguma dificuldade para ir de uma sala a outra, pode estar congesto e com insuficiência renal; INTERMACS VI: sintoma depois de exercício de alguns minutos, sem congestão; INTERMACS VII: limitado para exercícios leves[7].

Fatores de risco para o desenvolvimento de IC

Como fatores de risco para IC FEVEp, têm-se idade, sexo feminino, obesidade, hipertensão arterial, diabete melito, doença coronariana, doença renal e estenose aórtica. Para a IC com FEVEr tem-se idade, sexo masculino, hipertensão arterial, doença coronariana, aterosclerose, diabete melito, obesidade, doença valvar, reação sorológica positiva para doença de Chagas, abuso de álcool/cocaína, uso de cigarro, dislipidemia, doença renal crônica, história de cardiomiopatia familiar, síndrome metabóli-

ca, albuminúria, quimioterapia para câncer, anemia, ephedra/tiazolidinediona, apneia do sono, vida sedentária, situação econômica desfavorável, estresse psicológico, características genéticas (α2CDel322-325 etc.), frequência cardíaca elevada e aumento dos níveis de homocisteína. O conhecimento dos fatores de risco é importante para a sua prevenção.

Quadro clínico e diagnóstico

As manifestações clínicas mais frequentes estão incluídas nos Quadros 2 e 3. Em pacientes com IC, os achados de história e exame físico são de grande valor por fornecerem, além do diagnóstico da síndrome, informações sobre a etiologia e o prognóstico. Contudo, as manifestações não são específicas, podendo ser encontradas isoladamente ou em conjunto em outras doenças e situações, como doença de Parkinson, sequela de acidente vascular cerebral (AVC), demência/déficit cognitivo, anemia, hipotireoidismo, hipertireoidismo, síndrome da fadiga crônica, doença pulmonar crônica obstrutiva, outras patologias pulmonares, obesidade, doença hepática, hipertensão pulmonar, infecção, insuficiência renal, tromboembolismo pulmonar agudo e crônico, síndrome da imunodeficiência adquirida (aids), senilidade e retenção hídrica.

A presença de dois critérios maiores ou um critério maior e dois critérios menores confirmam o diagnóstico de IC; *mais recentemente têm sido utilizados outros métodos para demonstrar cardiomegalia, como ecocardiograma etc.

A presença de ortopneia e dispneia paroxística noturna, apesar de não serem patognomônicas, são sintomas mais específicos de IC. Dor torácica e palpitação são também queixas comun, embora menos específicas. A dor torácica pode ser de característica anginosa, atípica ou ventilatório-dependente. Os antecedentes pessoais e familiares, bem como o interrogatório sobre os demais aparelhos, podem acrescentar dados fundamentais para inferência sobre a etiologia e a existência de comorbidades.

Ao exame físico, os achados incluem manifestações próprias da doença cardíaca no coração e outras manifestações sistêmicas secundárias à IC ou à doença de base. Salienta-se o desvio do *ictus cordis* para baixo e para a esquerda quando presente o remodelamento cardíaco, a presença de sopros, elevação de pressão venosa jugular (especialmente se for superior a 4 cm do ângulo esternal), edema de membros inferiores, hepatomegalia dolorosa, refluxo hepatojugular, estertores pulmonares, derrame pleural, ascite, taquicardia, galope de terceira ou quarta bulhas, pulso alternante, tempo de enchimento capilar lentificado, taquipneia e cianose. A persistência de terceira bulha e de pressão venosa central elevada em pacientes tratados com IC confere pior prognóstico[8]. Pode haver sinais de baixo fluxo sistêmico como palidez, sudorese, hipotensão e oligúria.

Os critérios mais utilizados para o diagnóstico de IC crônica são os de Framingham e Boston (Quadros 2 e 3). O critério de cardiomegalia na radiografia de tórax, em-

Quadro 2. Critérios de Framingham para diagnóstico de insuficiência cardíaca

Critérios
Critérios maiores
Dispneia paroxística noturna
Distensão das veias do pescoço
Estertores
Cardiomegalia na radiografia de tórax*
Edema pulmonar agudo
Galope de B3
Pressão venosa central elevada (> 16 cmH_2O)
Tempo de circulação > 25 segundos
Refluxo hepatojugular
Edema pulmonar, congestão visceral ou cardiomegalia na necrópsia
Perda de peso > 4,5 kg em 5 dias em resposta ao tratamento com diuréticos
Critérios menores
Edema de tornozelo bilateral
Tosse noturna
Dispneia em esforço usual
Hepatomegalia
Derrame pleural
Diminuição na capacidade vital em 1/3 do valor máximo registrado
Taquicardia (frequência cardíaca > 120 bpm)
A presença de dois critérios maiores ou um critério e dois critérios menores confirmam o diagnóstico de IC; * mais recentemente têm sido utilizados outros métodos para demonstrar cardiomegalia, como ecocardiograma etc.

Quadro 3. Critérios de Boston de IC

Critério	Pontuação
História (pontuar apenas 1)	
Dispneia em repouso	4
Ortopneia	4
Dispneia paroxística noturna	3
Dispneia ao deambular	2
Dispneia ao subir escadas	1
Exame físico	
Alteração na frequência cardíaca	
91 a 110 bpm	1
> 110 bpm	2
Distensão venosa jugular	
> 6 cmH_2O	2
> 6 cmH_2O mais edema ou hepatomegalia	3
Crepitantes pulmonares	
Basais	1
> basais	2
Sibilos	3
Galope B3	3
Radiografia de tórax (pontuar apenas 1)	
Edema pulmonar alveolar	4
Edema intersticial alveolar	3
Derrame pleural bilateral	3
Índice cardiotorácico > 0,5	3
Linhas B de Kerley	2
Pontuação: 8 a 12: diagnóstico de IC definitivo; 5 a 7: provável; < 4: improvável.	

bora ainda importante, tem sido substituído pelos dados do ecocardiogarma ou de outros exames. Três quesitos são fundamentais para a possibilidade de diagnóstico de IC FEVEp com:

1. Presença de sinais ou sintomas de IC.
2. Presença de função ventricular esquerda normal ou pouco alterada (fração de ejeção > 45 a 50%).
3. Evidências de relaxamento anormal do ventrículo esquerdo ou distensibilidade reduzida com indicador de aumento de pressão de enchimento de ventrículo esquerdo[9]. Na IC FEVEp, embora o padrão seja a comprovação de pressões elevadas intracardíacas sem coração aumentado, dados ecocardiográficos de hipertrofia associados a informações de Doppler tecidual ou de fluxo mitral e laboratoriais de BNP ou pró-BNP podem auxiliar no diagnóstico (Figura 4)[9]. O Quadro 4 mostra aspectos práticos a serem investigados na diferenciação entre IC com FEVEr e IC com FEVEp.

Causas de IC

A IC é a manifestação inicial ou final de muitas patologias. Pode ser secundária a:

1. Doenças cardiovasculares sistêmicas como hipertensão arterial, aterosclerose (com suas várias manifestações, como infarto do miocárdio, cardiomiopatia isquêmica etc.), doenças das válvulas cardíacas ou doença congênita etc.
2. Cardiomiopatias primárias (de origem genética, mista ou adquirida) ou secundárias (Figura 5 e Quadro 5).
3. Pericardiopatias.
4. Endocardiopatias. As etiologias mais frequentes da IC sistólica são cardiomiopatia dilatada idiopática, isquêmica (aterosclerose coronariana determinando infarto), doença de Chagas, hipertensão arterial, valvar, alcoólica, miocardite de origem indeterminada e periparto[2]. A IC com FEVEp mais frequente está geralmente associada à disfunção diastólica, que, por sua vez, está relacionada a idade avançada, sexo feminino, obesidade, diabete melito, doença coronariana, doença renal e estenose aórtica. As causas mais comuns de IC com FEVEp estão incluídas no Quadro 6.

Apresentação clínica e jornada dos pacientes com IC (Figura 2)

O paciente com IC pode se apresentar pela primeira vez ao médico em qualquer uma das fases da Figura 1. Quando na fase D, a sintomatologia inicial (IC "de novo") pode ser IC aguda descompensada tendo como exemplo um IAM extenso com congestão (com ou sem edema agudo dos pulmões) (Figura 3); ou congestão associada com hipoperfusão; ou edema agudo dos pulmões secundário à crise hipertensiva; ou evolução progressiva de um quadro de redução da fração de ejeção ventricular sem tratamento ou diagnóstico prévio. Além disso, o quadro pode ser evolução progressiva de uma IC a partir da fase C ou piora em razão de um fator de descompensação. Dependendo da gravidade do quadro clínico, esses pacientes podem ser internados, ou receber tratamento ambulatorial inicial. Os pacientes internados com IC descompensada têm risco de mortalidade de 5-15% durante a internação,

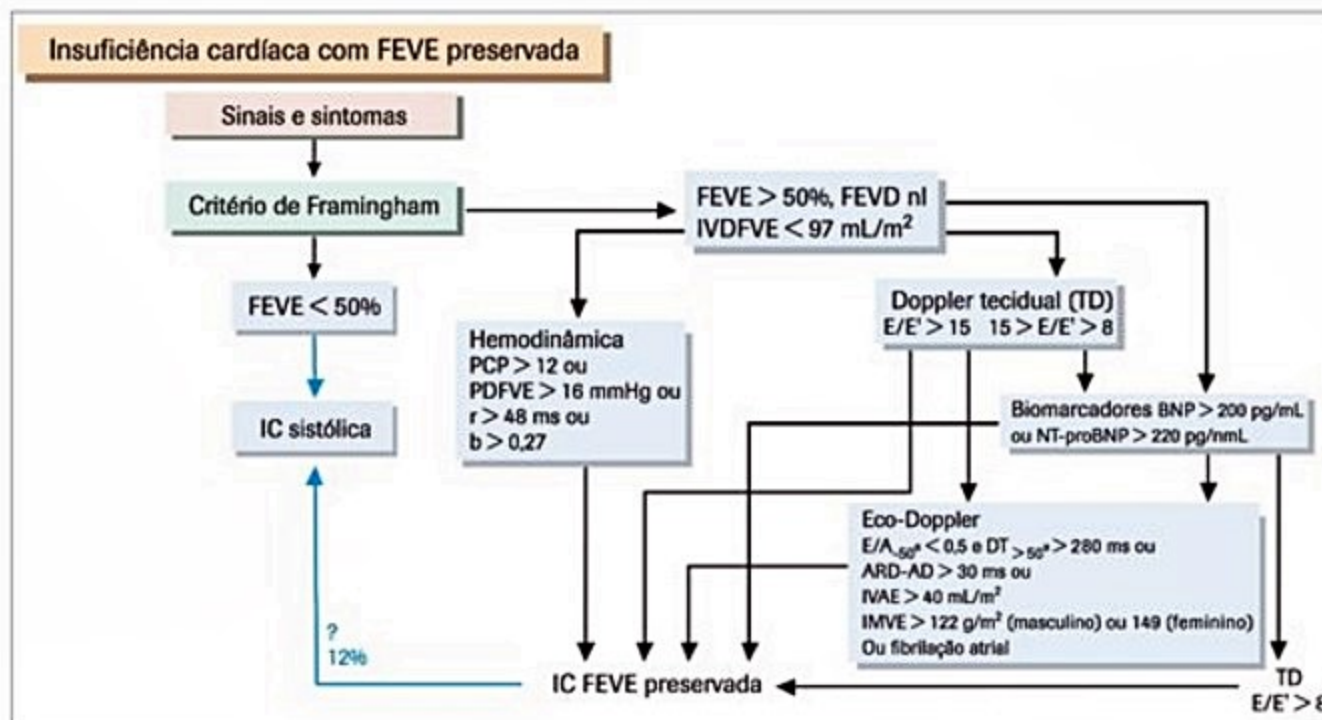



Figura 4. Fluxograma sugerido para diagnóstico da IC com fração de ejeção preservada. FEVE: fração de ejeção de ventrículo esquerdo; FEVD: fração de ejeção de ventrículo direito; IVDFVE: índice volumétrico diastólico final de ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; PCP: pressão média de capilar pulmonar; PDFVE: pressão diastólica final de ventrículo esquerdo; r: constante de tempo de relaxamento de VE; b: constante de rigidez de VE; E: velocidade de fluxo mitral precoce; E': velocidade de comprimento precoce no Doppler tecidual; BNP: peptídeo natriurético cerebral; NT-proBNP: N-terminal-pro BNP; A: velocidade de fluxo mitral tardio; DT: tempo de desaceleração tardio; ARD-AD: duração de fluxo sistólico atrial veia pulmonar reverso; IVAE: índice de volume de átrio esquerdo; IMVE: índice de massa de ventrículo esquerdo.

Quadro 4. Diferenças entre insuficiência cardíaca sistólica e com fração de ejeção preservada

Parâmetros	Sistólica	FE preservada
História		
Idade	+++	++++
Sexo masculino	++++	+++
Doença arterial coronariana	+++	++
Infarto do miocárdio prévio	++	+
Hipertensão arterial	++	++++
Diabete melito	++	++
Doença cardíaca valvar	++++	+
Dispneia paroxística	++	+++
Exame físico		
Cardiomegalia	+++	+
Bulhas cardíacas atenuadas	++++	+
Galope de B3	+++	+
Galope de B4	+	+++
Hipertensão	++	++++
Regurgitação mitral	+++	+
Estertores	++	+
Edema	+++	+
Distensão venosa jugular	+++	+
Radiografia de tórax		
Cardiomegalia	+++	+
Congestão pulmonar	+++	+++
Eletrocardiograma		
Hipertrofia ventricular esquerda	++	++++
Ondas Q	++	+
Baixa voltagem	++++	-
Ecocardiograma		
Hipertrofia ventricular esquerda	++	++++
Dilatação ventricular esquerda	++	-
Aumento atrial esquerdo	++	++
Fração de ejeção reduzida	++++	-

Adaptado de Young JB. Assessment of heart failure. In: Colucci ES (ed). Heart failure: cardiac function and dysfunction. 3.ed. In: Braunwald E (series ed): Atlas of Heart Diseases. Philadelphia, Current Medicine, 2002. p.127-43.

Figura 5. Causas genéticas, mistas e adquiridas de cardiomiopatia primária.

Quadro 5. Causas de cardiomiopatia secundária

Infiltrativa: amiloidose (primária, familiar dominante, senil, secundária), doença de Gaucher*, doença de Hurler*, doença de Hunter*
Depósito: hemocromatose, doença de Fabry*, doença de depósito de glicogênio* (tipo II, Pompe), doença de Niemann-Pick, depósito de desmina
Toxicidade: drogas, metais pesados, agentes químicos
Endomiocárdica: endomiocardiofibrose, síndrome hipereosinofílica (endocardite de Loeffler)
Inflamatória (granulomatosa): sarcoidose
Endócrina: diabetes*, hipertireoidismo, hipotireoidismo, hiperparatireoidismo, feocromocitoma, acromegalia
Cardiofacial: síndrome de Noon*, lentiginose*
Neuromuscular/neurológica: ataxia de Friedreich*, distrofia muscular de Duchenne-Becker*, distrofia de Emery-Dreifuss*, distrofia miotônica*, neurofibromatose*, esclerose tuberosa*
Deficiência nutricional: beribéri (tiamina), carnitina, kwashiokor, escorbuto, selênio
Autoimune/colagenose: lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite, esclerodermia, artrite reumatoide, poliarterite nodosa
Distúrbio hidroeletrolítico: hipocalemia, hipomagnesemia
Terapia para câncer: antraciclinas (doxorrubicina-adriamicina), daunorrubicina, ciclofosfamida, radiação

Infiltrativa = acúmulo de substâncias anormais entre os miócitos (p. ex., extracelular); depósito = acúmulo de substância anormal dentro dos miócitos (p. ex.: intracelular); *origem genética (familiar).

apesar do tratamento escolhido, que dependerá das características do paciente, tais como perfil hemodinâmico, FEVEp ou com FEVEr, etiologia, comorbidades, obtrução mecânica, se acomete ventrículo direito etc. (Figura 3). Não havendo melhora clínica o suficiente para obterem alta, os pacientes poderão ter indicação de transplante cardíaco, dispositivos de assistencia ventricular, outros procedimentos cirúrgicos alternativos, ou tratamento paliativo. Se obtêm alta hospitalar, passam por uma fase vulnerável em média até 90 dias da alta com alto risco de reinternação e morte, e 45% sobrevivem sem internação com 4,7 meses após alta[10]. Depois dessa fase os pacientes podem entrar numa fase de IC descompensada persistente quando a medicação otimizada não é totalmente efetiva com maior risco de morte e hospitalização, ou em uma fase crônica compensada estável em que

Quadro 6. Causas de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
Pericardiopatia: pericardite constritiva, pericardite-derrame, derrame pericárdico
Cardiomiopatia
Doença de depósito (amiloidose, sarcoidose, doença de Fabry, hemocromatose, depósito de glicogênio, síndrome hipereosinofílica)
Cardiomiopatia hipertrófica
Cardiomiopatia idiopática
Disfunção diastólica associada a idade avançada, sexo feminino, obesidade, hipertensão arterial, diabete melito, doença coronária, doença renal, estenose aórtica
Endocardiopatia: endomiocardiofibrose

tardiamente poderá ter nova piora clínica em razão da progressão da IC ou piora por algum fator de descompensação, ou pela associação de evolução progressiva e fatores de descompensação. Quando o paciente se apresenta na fase C o tratamento a ser sempre otimizado deverá também considerar as características do paciente, sempre com o objetivo de reduzir a chance de óbito, de progressão da doença e de hospitalização. Durante sua jornada os pacientes com IC podem ir a óbito pela cardiopatia de maneira súbita (em geral por arritmia ventricular) ou por evolução progressiva da doença, ou por doença ou comorbidade que seja secundária à IC. A causa do óbito também poderá ser devida a outra doença sem relação com a IC. A causa mais frequente de óbito na forma mais estável da IC é a morte súbita, enquanto na fase instavel é por IC progressiva ou comorbidade ou outra doença (menos frequente).

Fisiopatologia

Mecanismos de adaptação fisiológicos

Dependendo de sua classificação, a IC pode apresentar particularidades na sua fisiopatologia. Salienta-se a importância da determinação de FEVE e das características para adequada investigação diagnóstica e entendimento fisiopatológico.

Para o entendimento da fisiopatologia da IC, alguns conceitos são fundamentais. Os mecanismos mais importantes de adaptação do coração são o mecanismo de Frank-Starling, a hipertrofia ventricular, o aumento da frequência cardíaca e ativação neuro-hormonal. No entanto, quando cronicamente ativados, podem contribuir para a progressão da IC. No indivíduo normal, o coração se utiliza de alguns mecanismos para se adaptar a modificações de posição, de volemia, para redução e aumento de retorno venoso, o funcionamento equilibrado em série das câmaras direita e esquerda, para situações de aumento de débito cardíaco (p. ex., exercício), e para situações de perda de sangue e de ataque/defesa.

O mecanismo de Frank-Starling (Figura 6) é um dos principais mecanismos de adaptação, pois o aumento do retorno venoso permite um aumento do débito cardíaco e vice-versa. Além disso, a ação da ativação neuro-hormonal permite um desvio da curva com aumento da contratilidade secundária e do débito cardíaco diante de um mesmo grau de enchimento ventricular. Na diástole, a pré-carga dependente do retorno venoso caracteriza-se pela distensão longitudinal da fibra miocárdica antes da contração ventricular, representada no coração pelo volume. O estresse diastólico aplicado ao miocárdio vai depender da pressão diastólica, do raio da câmara ventricular e da pressão diastólica. O aumento da pré-carga ocorre pelo aumento do volume diastólico (insuficiência aórtica ou mitral) ou na IC com FEVEr mediante o mecanismo de Frank-Starling (aumento do volume e pressão diastólicas buscando a normalização do débito cardíaco). Na IC com FEVEp, o mecanismo de Frank-Starling fica comprometido pela dificuldade de enchimento ventricular.

Outro mecanismo a influenciar a função cardíaca e o desenvolvimento ou piora da IC é a pós-carga ("*after-load*"). A pós-carga caracteriza-se pela força que se opõe à contração ventricular durante o esvaziamento do coração e obedece à lei de Laplace, em que o estresse parietal é diretamente proporcional à pressão e ao raio intraventricular (quanto maior a pressão e/ou raio, maior o estresse) e este é inversamente proporcional à espessura da parede (quanto maior a espessura e menor o raio, menor o estresse parietal). O estresse sistólico é igual a: S = P multiplicada pelo r/2h (S = estresse sistólico, P = pressão, r = raio, h = espesura). O estresse sistólico, respeitando a lei de Laplace, é um dos principais determinantes da hipertrofia e dilatação ventricular (remodelamento miocárdico). Quando há aumento da pressão intraventricular com consequente aumento do estresse da parede ventricular, há uma tentativa de adaptação para normalização do estresse com aumento da hipertrofia concêntrica em médio e longo prazo, e consequente tentativa de manutenção do desempenho. Como exemplo, temos a hipertensão arterial, as obstruções mecânicas de ventrículo direito e esquerdo, estenose aórtica, estenose mitral,

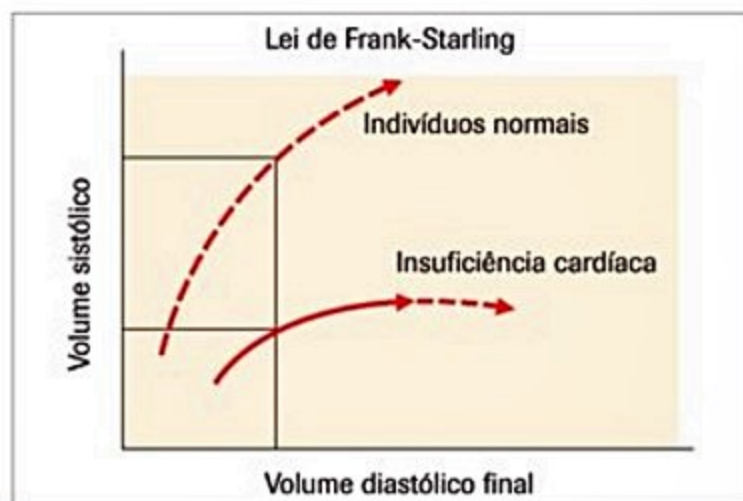



Figura 6. Mecanismo de Frank-Starling na IC sistólica.

tromboembolismo etc. Contudo, agudamente não há como haver adaptação ao aumento do estresse, e o ventriculo pode ser gravemente comprometido na sua função (p. ex., crise hipertensiva). O desenvolvimento de hipertrofia concêntrica tem papel importante no desenvolvimento da IC com FEVEp, pois aumenta a pressão diastólica sem aumentar o diâmetro, com alterações de relaxamento do ventrículo.

O aumento da frequência é um mecanismo importante durante a fase aguda e nos processos de adaptação postural, alterações e retorno venoso, exercício etc., atuando como mecanismo de aumento de débito cardíaco concomitante com o aumento do volume sistólico.

A ativação neuro-hormonal (Figura 7) é um mecanismo agudo de adaptação que busca aumento de contratilidade, retenção de volemia, e redistribuição de fluxo sanguíneo visando à preservação de áreas nobres para o organismo como cérebro e coração. Caracteriza-se por aumento das catecolaminas, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumento da liberação de vasopressina, endotelina, citocinas inflamatórias e peptídeos natriuréticos (ANP e BNP). Em conjunto, os sistemas adrenérgicos e SRA-A são responsáveis pela preservação da volemia e manutenção da perfusão de órgãos centrais (rim, coração e cérebro) em estados de hipovolemia. Promovem aumento da contratilidade miocárdica, taquicardia, retenção de sódio e água e vasoconstrição sistêmica.

Fisiopatologia da IC

Na IC aguda com FEVEr (p. ex., IAM, miocardite etc.) há uma redução de volume sistólico aguda (volume ejetado) e o organismo se utiliza dos mecanismos de compensação para preservar o fluxo sanguíneo para os tecidos com prioridade para cérebro e coração, com sucesso dependendo do grau de comprometimento e da resposta aos mecanismos de adaptação. Há aumento da frequência cardíaca, ativação neuro-hormonal, e utilização do mecanismo de Frank-Starling. Também a descompensação de quadro crônico pode determinar a piora do desempenho ventricular. O grau de perfusão tecidual poderá determinar lesões de múltiplos órgãos, com insuficiencia renal, lesão hepática, lesão miocárdica, isquemia intestinal com translocação de toxinas etc., cujos graus poderão determinar o prognóstico e sobrevida dos pacientes.

A fisiopatologia da IC crônica com FEVEr está relacionada ao progressivo remodelamento do ventrículo esquerdo (Figura 8) com consequente dilatação, modificação de forma e redução progressiva da fração de ejeção consequente a uma "agressão" inicial regional ou global ao miocárdio, que pode ter reduzido a fração de ejeção inicialmente ou primariamente da sobrecarga sistólica ou diastólica (p. ex., hipertensão arterial, valvulopatia) ou doença de depósito, ou uma cardiomiopatia. Como exemplo, a "agressão" pode ser devida a uma área de IAM, ou difusamente na miocardite, cardiotoxicidade (Figuras 5 e 9). A disfunção sistólica com IC com FEVEr é caracterizada pelo desvio da curva pressão-volume para direita (o aumento da pressão diastólica ocorre mediante aumento do volume diastólico) com redução do volume sistólico ejetado (Figura 10). Os mecanismos que foram ativados na fase aguda para adaptar o organismo a redução de desempenho do coração, cronicamente passam a con-

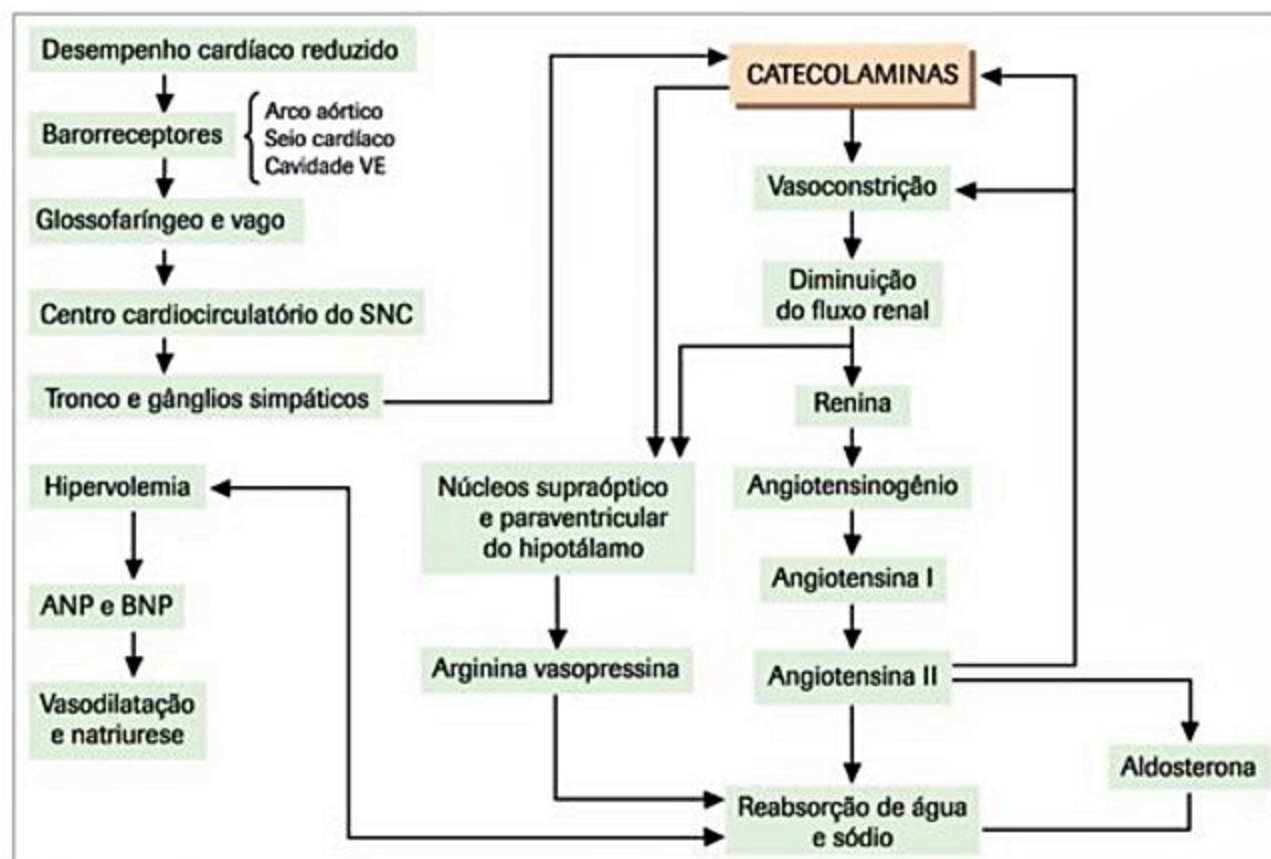



Figura 7. Ativação neuro-hormonal na insuficiência cardíaca.

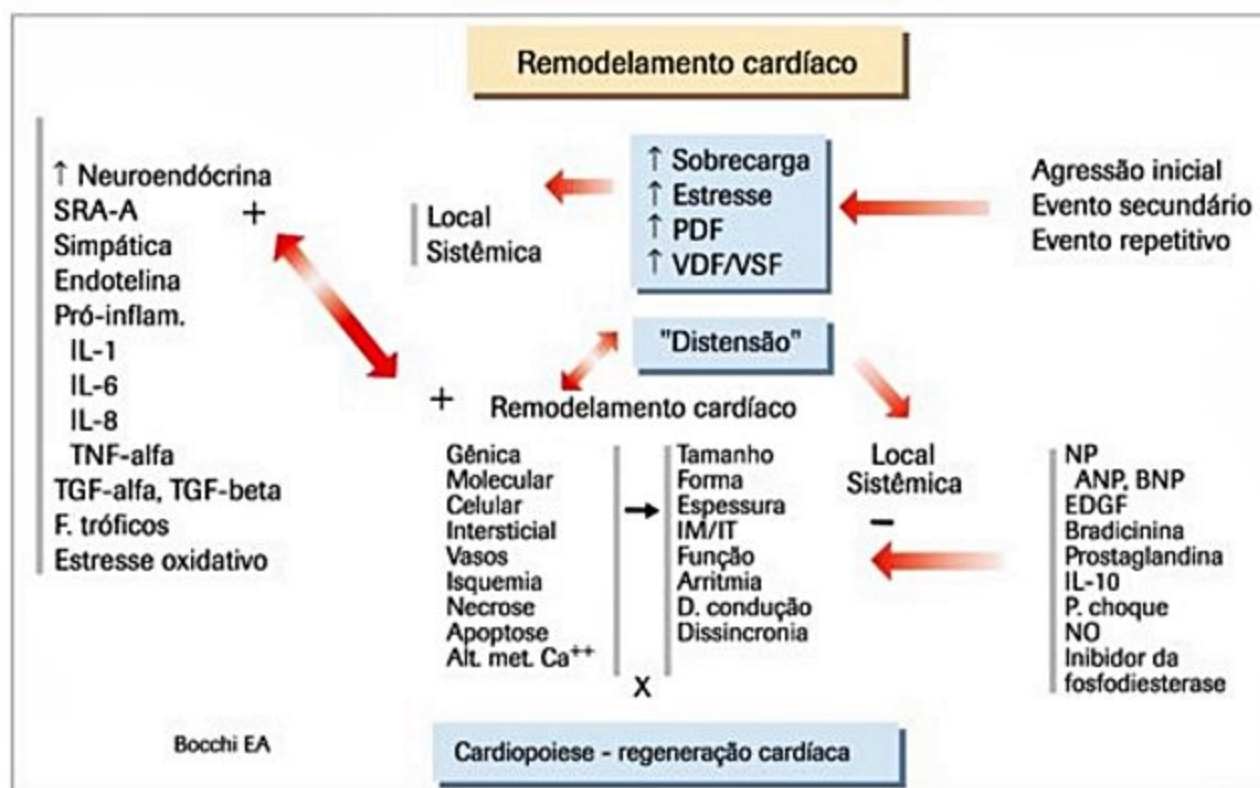



Figura 8. Desenvolvimento do remodelamento na IC.

tribuir para a progressão da doença, destacando-se a ativação neuro-hormonal. Cronicamente, as catecolaminas, assim como a angiotensina II e a aldosterona, promovem aumento do gasto energético miocárdico, aumento de pós-carga, aumento de apoptose de cardiomiócitos, aumento da deposição de colágeno no miocárdio e induzem arritmias. A vasopressina e a endotelina são potentes vasoconstritores associados à ativação do sistema adrenérgico e SRA-A. O componente inflamatório da IC também tem importância na sua fisiopatologia pela produção de fator de necrose tumoral, interleucinas 1 e 6, gamainterferona promovendo catabolismo proteico, sendo relacionados ao surgimento de caquexia cardíaca. Os peptídeos natriuréticos (tipo A e tipo B, secretados pelos átrios e ventrículos, respectivamente, mediante sobrecarga pressórica ou volumétrica), promovem vasodilatação perifé-

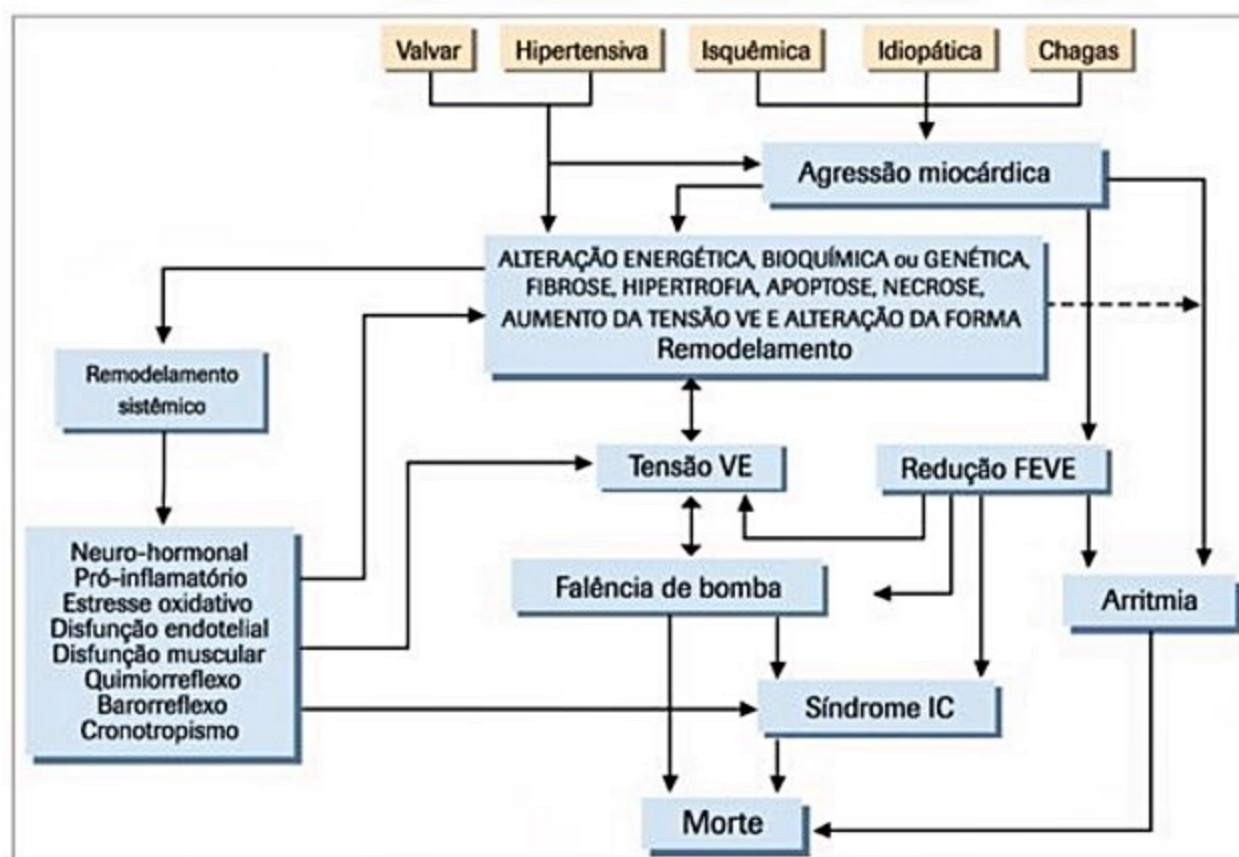



Figura 9. Mecanismos de desenvolvimento da IC sistólica.

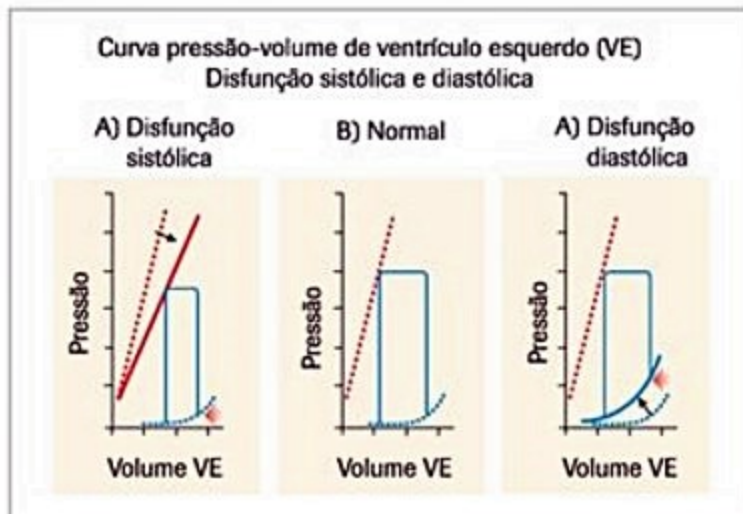



Figura 10. Curvas da relação pressão/volume de ventrículo esquerdo na disfunção diastólica e sistólica.

rica e natriurese buscando contrabalançar os efeitos do SRA-A e adrenérgico, no entanto, são invariavelmente insuficientes. O aumento do estresse ventricular é que determina o aumento do BNP e pró-BNP. Do ponto de vista macroscópico, o remodelamento significa a dilatação e a perda da conformação cardíaca. O ventrículo esquerdo perde a forma elíptica e adquire forma esferoide, dilata-se e tem suas paredes adelgaçadas. Do ponto de vista microscópico, ocorre no miocárdio morte de cardiomiócitos por necrose e apoptose, com deposição de colágeno e fibroblastos; há hipertrofia dos cardiomiócitos remanescentes (a necrose ocorre por privação de oxigênio e energia, já a apoptose é um processo dependente de energia e está relacionada à ação de catecolaminas, angiotensina II, radicais livres, citocinas inflamatórias e sobrecarga mecânica). Outra questão aventada recentemente na patogenia da IC é o desequilíbrio entre morte celular e regeneração tecidual, uma vez que foi demonstrada a capacidade de regeneração do músculo cardíaco[11]. A partir dessa observação, abriu-se uma nova perspectiva de pesquisa para o tratamento da IC pela utilização de células pluripotentes. Apesar de promissora, a terapia celular ainda se encontra em fase investigacional, sendo necessários mais dados para determinar seu real benefício.

A IC com FEVEp aguda geralmente está associada a aumento de carga ventricular quer seja pré-carga ou pós-carga, com ativação dos mecanismos de compensação como aumento da frequência cardíaca e ativação neuro-hormonal. Cronicamente, é caracterizada pelo remodelamento do ventrículo esquerdo em geral com hipertrofia e ou fibrose, em geral sem dilatação, exceto para os átrios que pode remodelar com dilatação. A isquemia, doença infiltrativa, doença de depósito, doenças do endocárdio com fibrose e doença pericárdica com constrição e tamponamento também podem ser causas de alteração de função diastólica. A hipertrofia ventricular pode cronicamente se associar com redução de contratilidade, o que é chamada de hipertrofia desadaptada[12]. Na disfunção diastólica, existe desvio da curva pressão-volume para cima e para a esquerda (o aumento da pressão diastólica ocorre sem aumento do volume diastólico) e não há mudança do volume sistólico ejetado (Figura 9). Contudo, enquanto uma hipótese sugere que as duas sejam entidades diferentes, outra supõe que a IC com FEVEr seja evolução da IC com FEVEp. Subanálise do estudo CHARM demonstrou em um grupo de pacientes diminuição de função sistólica longitudinal (subendocárdica) na IC com FEVEp, que evoluiu para IC sistólica[13,14]. Na IC com FEVEp (diastólica), outros mecanismos podem estar envolvidos, como alterações do relaxamento e da complacência, redução da reserva de débito cardíaco, incompetência do aumento da frequência cardíaca, anormalidades extraventriculares, como disfunção de átrio esquerdo (com ou sem fibrilação atrial), rigidez arterial e redução da vasodilatação. A ativação neuro-hormonal geralmente está presente, mas o remodelamento só ocorre nas formas que evoluem tardiamente com dilatação. No entanto, na IC com função comprometida, a função diastólica também pode estar alterada.

Etiopatogenia[1]

As múltiplas etiologias (Figura 8) podem desencadear IC com FEVEr ou FEVEp de maneiras diversas[15]. Sobretudo nas formas adquiridas mais comuns, em que há agressão miocárdica com perda celular (p. ex., infarto agudo do miocárdio) e sobrecarga hemodinâmica de células restantes ou na sobrecarga (p. ex., hipertensão arterial), há ativação de diferentes vias de sinalizações intracelulares e mediadores gerando um fenótipo específico da IC que inclui a hipertrofia do miócito, re-expressão de um padrão de genes de embrião (aumento da expressão de genes estruturais fetais, como cadeia pesada de betamiosina e diminuição da expressão de genes adultos estruturais, como alfamiosina de cadeia pesada) e remodelamento da matriz extracelular (Figura 8), resultando no remodelamento miocárdico com dilatação e fibrose[12,16]. Na cardiomiopatia chagásica, importante causa de IC sistólica em nosso meio, a persistência do *T. cruzi*, associada a miocardite e fenômenos imunológicos, tem importância no desenvolvimento da IC (Figura 11). Nas formas genéticas, genes resultantes de mutações ou transmitidos familiarmente podem codificar diferentes proteínas do sarcômero cardíaco, com mudanças macro e microestruturais/funcionais do coração (p. ex., cardiomiopatia hipertrófica, displasia de VD, ventrículo esquerdo não compactado, cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia restritiva não hipertrófica etc.). Nas cardiomiopatias secundárias e geralmente associadas à IC com FEVEp, há mecanismos peculiares, como infiltração ou depósitos de substâncias no miocárdio ou fibrose localizada.

Prognóstico e estratificação de risco[1]

A IC apresenta mortalidade elevada, relacionada a inúmeros fatores clínicos, hemodinâmicos e laboratoriais, podendo ser reduzida mediante a instituição de tratamento adequado. Ocorre em razão de eventos arrítmicos (mor-

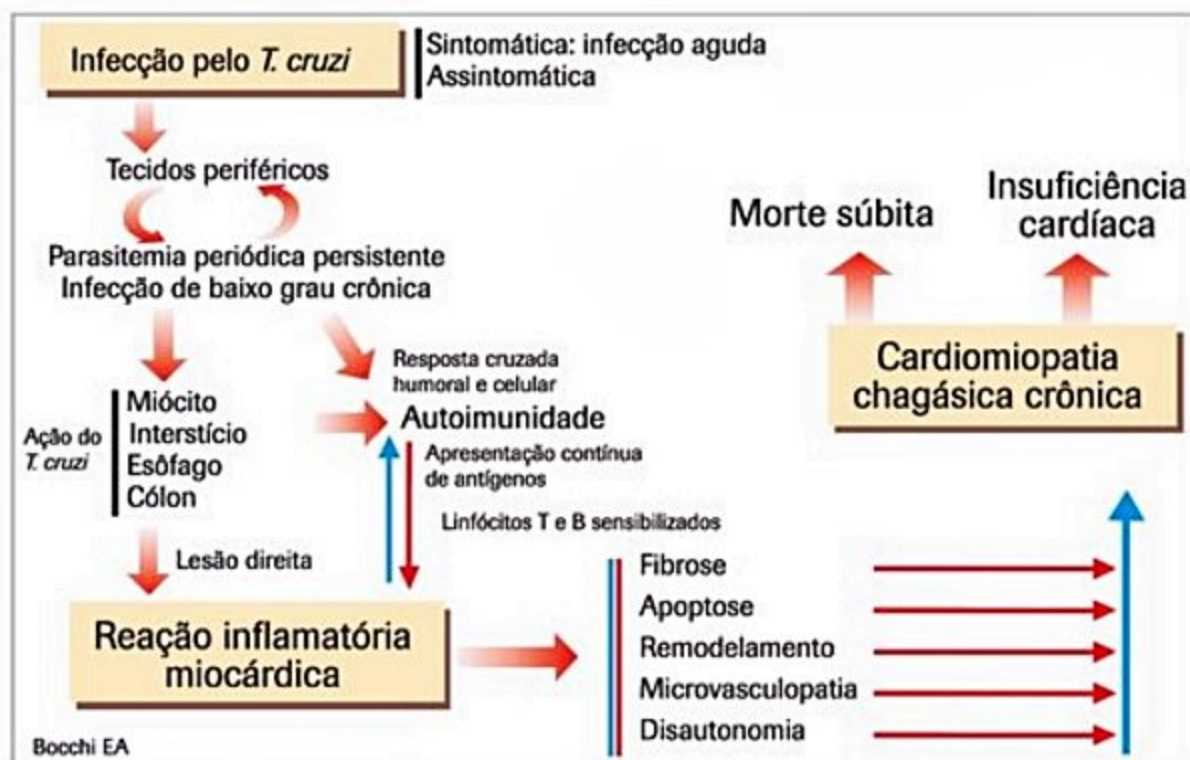



Figura 11. Etiopatogenia da cardiomiopatia chagásica.

te súbita) ou associados à progressão da doença. A IC apresenta enorme variedade de apresentações, manifestações clínicas, e diversos marcadores têm relação direta com a gravidade e, consequentemente, com o prognóstico (Quadro 7). Escores para estratificar o risco dos pacientes com IC foram desenvolvidos. Entre os mais utilizados destacam-se o Heart Failure Survival Score (HFFS)[17] e o Seattle Heart Failure Model[18] (este último define o risco de mortalidade em 1, 2 e 5 anos, mediante os achados clínicos, funcionais, laboratoriais, eletro e ecocardiográficos, inclusive após instituição da terapêutica). A sobrevida estimada no nosso meio com 1, 2, 3, 4 e 5 anos de evolução sob tratamento medicamento foi de 84%, 72%, 67%, 63% e 52%, respectivamente[19]. Estudos populacionais demonstram prognóstico discretamente superior da IC com fração de ejeção preservada em relação à sistólica[20].

Investigação diagnóstica[1]

Apesar de o diagnóstico de IC poder ser realizado, na maior parte dos pacientes, com base em dados de anamnese e de exame físico, exames complementares são importantes, pois, além de confirmarem o diagnóstico, fornecem dados sobre o grau de remodelamento cardíaco, ativação neuro-hormonal, prognóstico, etiologia, existência de comorbidades, estratificação de risco e presença de disfunção sistólica e diastólica. Entre os exames complementares existentes, são de especial valor:

- Eletrocardiograma (ECG): não revela alterações específicas que sejam indicativas da existência de disfunção ventricular, no entanto, um ECG normal torna pouco provável o diagnóstico de IC. Alguns achados podem sugerir etiologias específicas: presença de ondas Q, ausência de progressão de onda R nas derivações precordiais e alterações de repolarização, especialmente do segmento ST, sugerem isquemia; a associação de bloqueio de ramo direito e bloqueio divisional anterossuperior esquerdo sugere doença de Chagas; baixa voltagem no plano frontal sugere doença de depósito e derrame pericárdico. A presença de bloqueio de ramo esquerdo, além de apresentar valor prognóstico, é fator de risco para a presença de dissincronia interventricular. As bradiarritmias e taquiarritmias podem ser a causa da IC, contribuir para seu agravamento e ter implicações prognósticas.
- Radiografia do tórax: permite definir a forma do coração, bem como sugerir as câmaras envolvidas e mais acometidas; além disso, fornece informações sobre o parênquima e a vasculatura pulmonares (presença de doença pulmonar primária, grau de congestão); a presença de índice cardiotorácico > 0,50 define cardiomegalia e favorece o diagnóstico de disfunção sistólica (Figura 12). O achado de área cardíaca normal sugere IC com função sistólica preservada (IC diastólica).
- Ecocardiograma: método de eleição para documentação da disfunção cardíaca, uma vez que fornece informações anatômicas e funcionais, além de ser de acesso fácil, rápido e seguro. Permite definir o tamanho das câmaras (na sístole e na diástole), a espessura das paredes, a massa ventricular, a contração segmentar, a presença de trombos, o pericárdio, a definição das disfunções valvares de maneira anatômica e funcional, a medida indireta da pressão sistólica do ventrículo direito, a avaliação da fração de ejeção e o grau de dissincronia. Por meio do Doppler pulsátil com medida do fluxo de enchimento do ventrículo esquerdo, define disfunção diastólica que, associada aos sintomas de IC e à função sistólica normal, proporciona o diagnóstico de IC diastólica. De acordo com o padrão de fluxo pela valva mitral durante diásto-

Quadro 7. Marcadores de prognóstico reservado na insuficiência cardíaca
História
Múltiplas internações, não adesão ao tratamento, classe funcional III e IV, perda de peso não planejada, idade avançada, síncope, ressuscitação, apneia do sono, depressão, anorexia, diabete melito, função cognitiva comprometida
Exame clínico
Má perfusão, congestão, pressão arterial reduzida, taquicardia, B3 persistente, caquexia, obesidade mórbida
Etiologia
Chagásica, isquêmica, específicas
Laboratorial
Anemia, ↓ Na, ↓ filtração glomerular, ↑ creatinina (insuficiência renal), ↑ BNP, ↑ pro-BNP, ↓ % de linfócitos, ↑ TNF-alfa, ↑ IL-10, ↓ PVO_2,
↑ catecolaminas, ↑ renina, ↑ arginina vasopressina, ↑ aldosterona, colesterol, ↑ marcadores de estresse oxidativo (ácido úrico, LDL oxidada),
↑ troponina, ↑ VHS
Capacidade de exercício
↓ consumo máximo de oxigênio, ↑ Slope Ve/VCO_2, ↓ distância nos 6'
Estrutural (eco, radiografia de tórax, MRI etc.)
↑ VE (ou dilatação progressiva), ↑ VD, ↑ AE, alteração de esfericidade, ↑ índice de massa corpórea
Função
FEVE ↓ (principalmente < 30%, FEVD ↓, insuficiência mitral, insuficiência tricúspide, padrão diastólico de velocidade de fluxo mitral restritivo/pseudonormal
Hemodinâmico
↓ IC, ↓ trabalho de VE, ↑ capilar pulmonar médio, ↑ RVS, ↑ RVP, ↓ índice de desempenho de ventrículo esquerdo
Eletrofisiológico
BRE (dissincronia), FA, extrassístoles ventriculares frequentes, TV não sustentada frequente, TV sustentada ou fibrilação, onda T alternante, intervalo de Q-T-longo, alteração de dispersão de intervalo Q-T, ↓ variabilidade de FC
Tratamento: intolerância a IECA ou a betabloqueador
Classe funcional segundo New York Heart Association; B3: terceira bulha; ↓ : redução; ↑: aumento; Na: dosagem sérica de sódio; BNP: *brain natriuretic peptide*; IL-10: interleucina 10; PVO_2: pressão venosa central de oxigênio; VHS: velocidade de hemossedimentação; coeficiente angular da relação ventilação pulmonar e produção de CO_2 durante exercício; 6': distância percorrida no teste de 6 minutos; MRI: ressonância magnética; VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; AE: átrio esquerdo; FE: fração de ejeção; VD: ventrículo direito; IC: índice cardíaco; RVS: resistência vascular sistêmica; RVP: resistência vascular pulmonar; BRE: bloqueio de ramo esquerdo; FA: fibrilação atrial; FC: frequência cardíaca; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; TV: taquicardia ventricular.

Figura 12. Radiografia de tórax demonstrando aumento global da área cardíaca e da trama vascular, principalmente hilar.

le ventricular, a disfunção diastólica pode ser graduada em leve (onda E < A), moderada (padrão pseudonormal) e acentuada (padrão restritivo)[21]. O ecocardiograma pode apresentar limitações técnicas relacionadas à janela acústica inadequada, principalmente em pacientes com alterações de conformação torácica, obesos e com hiperinsuflação pulmonar. O método transesofágico pode ser utilizado nos pacientes com limitação técnica ao ecocardiograma convencional e, em especial, nos pacientes com cardiopatias congênitas e valvares complicadas (prótese, endocardite) e também para avaliar a presença de trombos atriais. Mais recentemente, o ecocardiograma com Doppler tecidual também tem sido utilizado para definição de dissincronia intra e interventricular, informação que pode ser utilizada para indicação de terapia de ressincronização ventricular[22]. Para avaliação de coronariopatia, incluindo extensão de isquemia e viabilidade miocárdica, existe a opção do estresse com dobutamina. O ecocardiograma é recomendado para acompanhamento dos pacientes com IC apenas quando existe alteração significativa do quadro clínico sugerindo melhora pronun-

ciada ou piora da função cardíaca[23]. Mais recentemente a relação E/e´ tem sido utilizada para estimar a pressão de enchimento ventricular esquerda.

- Medicina nuclear: a ventriculografia radioisotópica (*gated blood-pool*) permite estimar, de maneira altamente reprodutível, as funções ventriculares esquerda e direita, bem como a motilidade regional (pode ser um método alternativo ao ecocardiograma para definição de função ventricular nos pacientes com janela acústica inadequada). A cintilografia de perfusão miocárdica (tálio ou sestamibi-Tc) com estresse físico ou farmacológico (adenosina, dipiridamol ou dobutamina) permite avaliar a presença de coronariopatia. Além disso, tálio e tomografia de emissão de prótons (PET) podem ser utilizados também para pesquisa de viabilidade miocárdica. A cintilografia com gálio permite avaliar a presença de inflamação, sendo indicada para pesquisa de miocardite.
- Ressonância magnética: método de grande acurácia e reprodutibilidade para avaliação da anatomia cardíaca, incluindo função biventricular, contratilidade segmentar (áreas de discinesia, acinesia ou hipocinesia), espessura miocárdica, dissincronia intra e interventricular, cavidades e pericárdio. Pode ser utilizada para pesquisa de isquemia e viabilidade[24].
- Ergoespirometria: método de avaliação da capacidade funcional por meio da análise de gases respiratórios. Define os limiares ventilatórios, a resposta ventilatória e o pico de consumo de oxigênio (VO_2). Tem valor prognóstico, e pacientes com VO_2 abaixo de 10 mL/kg/min têm alta mortalidade[25]. Além disso, permite diferenciar a causa da dispneia (cardíaca ou pulmonar), avaliar a resposta a intervenções terapêuticas e auxiliar na prescrição de exercício. Outro parâmetro que parece demonstrar valor prognóstico é a inclinação da curva (*slope*) da relação ventilação/minuto e consumo máximo de CO_2 (VM/VCO_2).
- Avaliação hemodinâmica e coronariografia: permitem a análise direta das pressões intracardíacas e intravasculares, oximetria, ventriculografia e cineangiocoronariografia. Dessa forma, fornece dados importantes à definição etiológica e também à orientação da terapêutica. Suas indicações específicas incluem: definição da anatomia coronariana, na suspeita de etiologia isquêmica, avaliação de presença de doença arterial coronariana obstrutiva, quando os métodos não invasivos não permitiram o diagnóstico; avaliação de pacientes candidatos a transplante cardíaco; discriminação da disfunção diastólica (especialmente nas doenças pericárdicas e de depósito). A avaliação hemodinâmica pode também ser realizada à beira do leito com o cateter de artéria pulmonar, e utilizada para manuseio de pacientes com choque cardiogênico e avaliação da resistência vascular pulmonar para indicação de transplante cardíaco. Não se recomenda avaliação hemodinâmica rotineira para acompanhamento, bem como para tratamento da IC descompensada[26].
- Biópsia endomiocárdica: pode ser útil em casos de IC de etiologia indefinida, particularmente em suspeita de doenças de depósito e inflamatórias (amiloidose, hemocromatose, sarcoidose, miocardite) ou com bloqueio atriovenricular total. Seu uso rotineiro não está indicado em pacientes com IC, contudo, pode ser considerada em pacientes com deterioração da função cardíaca de origem desconhecida que não respondem à terapêutica médica. Utilizada para o diagnóstico e controle de rejeição em pacientes transplantados[25].
- Peptídeo natriurético tipo B (BNP) ou NT pro-BNP: produzido pelos ventrículos mediante aumento do estresse. Está elevado na insuficiência sistólica e diastólica, hipertrofia ventricular esquerda, valvopatias, isquemia aguda ou crônica, hipertensão e embolia pulmonar[27]. Relaciona-se diretamente ao prognóstico e à gravidade da doença e pode ser utilizado para monitorar a resposta ao tratamento[1]. Uma concentração de BNP normal ou baixa torna pouco provável o diagnóstico de IC, sendo método interessante para o diagnóstico diferencial de dispneia na sala de emergência[2].
- Polissonografia: útil para o diagnóstico dos distúrbios respiratórios do sono, especialmente as apneias, que têm relação direta com algumas comorbidades cardíacas, como coronariopatias, arritmias e hipertensão arterial, além de serem consideradas preditoras de mau prognóstico na IC.
- Eletrocardiografia de 24 horas (método de Holter): método importante para investigação de pacientes com queixa de palpitações ou história de síncope. Permite diagnosticar arritmias intermitentes (atriais ou ventriculares), apresentando implicação terapêutica e prognóstica. O achado de extrassístoles ventriculares, especialmente acima de 10/hora aumenta o risco de morte, assim como presença de taquicardia ventricular não sustentada ou sustentada. Permite avaliar a variabilidade da frequência cardíaca (marcador de equilíbrio autonômico, reduzido na IC), que apresenta valor prognóstico sobretudo nos isquêmicos (risco de arritmias ventriculares). Seu uso rotineiro na IC não está recomendado.
- Outros exames laboratoriais: a avaliação laboratorial inicial dos pacientes com IC tem por objetivo identificar a gravidade e a presença de condições clínicas associadas (anemia, policitemia, dislipidemia, sobrecarga de ferro, insuficiência renal, diabete melito, tireoidopatias). Rotineiramente recomenda-se a coleta de hemograma, eletrólitos, função renal, glicemia, função hepática, uroanálise e perfil lipídico, além de perfil tireoidiano, especialmente em idosos e na presença de fibrilação atrial. A sorologia para doença de Chagas deve ser realizada em pacientes com epidemiologia positiva, uso prévio de hemoderivados e possível transmissão vertical. O acompanhamento do tratamento medicamentoso com diuréticos, inibidores da ECA, antagonistas dos receptores da angiotensina, antagonistas da aldosterona e betabloqueadores deve incluir a avaliação periódica de eletrólitos (em especial o potássio) e função renal.

Comorbidades

O reconhecimento, a prevenção e o tratamento das comorbidades relacionadas ou associadas à IC têm im-

portância na evolução e no sucesso do tratamento. Destacam-se: anemia, disfunção erétil, apneia do sono, depressão, caquexia cardíaca, insuficiência renal (síndrome cardiorrenal), angina, hipertensão arterial, osteoartrite, distúrbios da tireoide, doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrilação atrial e diabete.

Tratamento (Figura 13)[1]

O primeiro modelo a descrever os fenômenos existentes na IC tomava por base a existência de retenção hidrossalina secundária à hipoperfusão renal (modelo cardiorrenal), sendo a terapêutica baseada na administração de diuréticos e restrição hídrica. Em um segundo momento, observou-se que havia, associada à diminuição do débito cardíaco, a elevação da pré e pós-carga (refletida pelo aumento do retorno venoso e da resistência vascular periférica, respectivamente), o que motivou a utilização de vasodilatadores e inotrópicos (modelo hemodinâmico), principalmente no modelo agudo ou descompensado de IC. No entanto, ambas as estratégias pouco acrescentaram para evitar a progressão da IC, tendo papel na IC descompensada. Nas últimas décadas, houve uma revolução no entendimento da síndrome, sendo observado o papel fundamental da ativação neuro-hormonal na sua progressão e remodelamento, permitindo o desenvolvimento de terapêutica medicamentosa mais eficiente em longo prazo com efeitos sobre a mortalidade (modelo neuro-hormonal). O tratamento da IC com FEVEr é o que apresenta maior evidência na literatura, e em geral se trata a retenção hídrica e as comorbidades.

Por se tratar de doença crônica de alta prevalência, com repercussão importante sobre a qualidade de vida, alta morbidade, mortalidade e custo elevado para os sistemas de saúde (sobretudo pelas frequentes hospitalizações por descompensação), o tratamento da IC deve ser intensivo e incluir informações detalhadas ao paciente sobre a necessidade da adesão à terapêutica com a modificação do estilo de vida e uso correto das medicações.

Tratamento não farmacológico

Nutrição, sal e água: para pacientes com IC, recomenda-se restrição hídrica e salina, dependendo do sódio plasmático e da tolerância do paciente para se alimentar com dieta pobre em sal. Em relação ao sal, não existe definição do grau de restrição, que está intimamente relacionado ao grau de descompensação (dieta de aproximadamente 3 a 6 g/dia de cloreto de sódio para pacientes com IC leve a moderada e 2 g para IC grave sem hiponatremia); também é variável o grau de restrição hídrica, orientando-se o paciente na prática clínica conforme a gravidade da IC (600 a 1.000 mL/dia para pacientes mais graves). Uma vez que o álcool deprime a contratilidade miocárdica, sua utilização deve ser evitada[25].

Exercício: promove aumento da atividade vagal, diminuição da atividade simpática e mobilização de células progenitoras endoteliais. A realização de um programa regular de exercícios físicos apresenta efeitos benéficos principalmente sobre a tolerância ao esforço e melhora da qualidade de vida. Na cardiomiopatia isquêmica, foi ainda observada redução de mortalidade em estudos com pe-

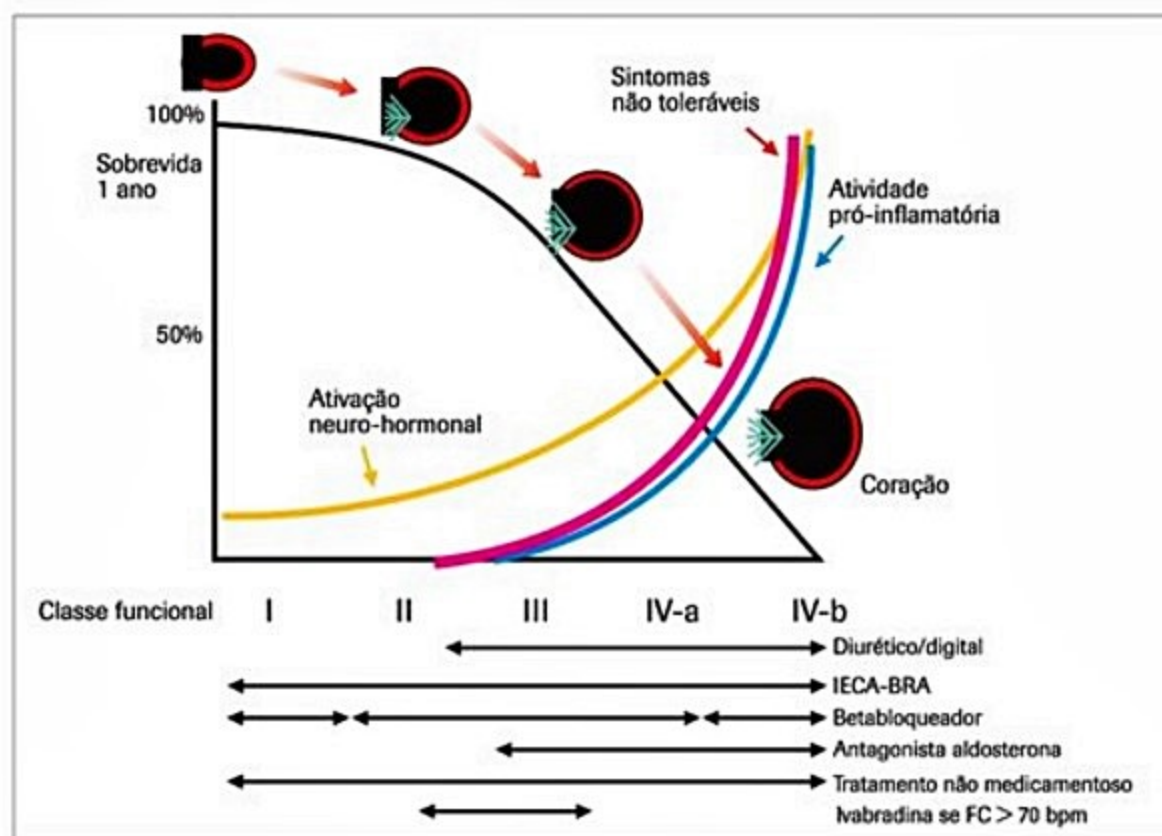



Figura 13. Evolução da insuficiência cardíaca e do tratamento indicado conforme classe funcional. IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA: antagonista do receptor AT1 da angiotensina II.

queno número de pacientes. A atividade física pode ser indicada na IC compensada. São ainda incertos os efeitos do exercício em relação à diminuição de eventos cardiovasculares, internações e mortalidade para todas as formas de IC[28]. Embora possa aumentar a capacidade de exercício e qualidade de vida, no estudo HF-Action o exercício não reduziu mortalidade em pacientes com IC com FEVEr[29].

Vacinação: nos pacientes com IC, recomenda-se a profilaxia contra *influenza* (anualmente) e pneumococo (reforço após os 65 anos)[25].

Clínicas de IC: grande parte das causas de descompensação de pacientes com IC são passíveis de prevenção. As clínicas de IC são unidades especializadas no seu tratamento e constituídas por cardiologista, enfermeiro especializado em IC, equipe multidisplinar (nutrição, psicologia, fisiologia do exercício, psicologia e assistência social). Têm por objetivo o acompanhamento intensivo do paciente mediante orientação continuada sobre a própria doença e a importância do tratamento, além de permitir contato facilitado do paciente com os integrantes da equipe, valorizando os primeiros sintomas de descompensação. Estudos têm demonstrado melhora pronunciada da adesão ao tratamento, melhora da qualidade de vida e diminuição no número de internações e, possivelmente, redução de mortalidade com essa forma de acompanhamento[30]. O estudo prospectivo randomizado de monitoração – REMADHE – utilizando educação repetida e monitoração em nosso meio reduziu internações ou óbitos com aumento da qualidade de vida e adesão[31].

Equipe responsável pelos cuidados da IC

Por conta de sua complexidade, do diagnóstico, da investigação, da estratificação de risco e tratamento, recomenda-se que os pacientes com IC recebam os cuidados de um especialista ou médico com formação sólida em IC. Contudo, em razão da importante prevalência e incidência de IC, esta acaba sendo tratada por clínicos, geriatras ou cardiologistas gerais. Apesar dessas observações, o manejo da IC avançada deve obrigatoriamnete ter avaliação de um especialista ou com conhecimento sólido em IC.

Tratamento medicamentoso da IC com FEVEr crônica

Nas duas últimas décadas, ocorreu uma revolução no tratamento da IC crônica sistólica com o surgimento de drogas com atuação sobre os eixos neuro-hormonais, incluindo os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), betabloqueadores (BB), bloqueadores dos receptores AT-I da angiotensina II (BRA) e antagonistas dos receptores da aldosterona, que promoveram considerável redução da morbidade e mortalidade da IC. Recentemente surgiu uma medicação que age determinando a redução da frequência cardíaca.

Diuréticos (Tabela 1): não existem trabalhos controlados que demonstraram redução de mortalidade com diuréticos, no entanto, sua utilização é indiscutível para melhora dos sintomas de congestão. Atuam mediante a espoliação de sódio e água e promovem redução do volume intravascular, vasodilatação (pela redução do sódio arteriolar) e aumento na secreção renal de prostaglandinas (vasodilatadoras). Estão indicados em todos os estágios de IC. Existem três classes de diuréticos: de alça, tiazídicos e poupadores de potássio.

- Diuréticos de alça: inibem o transporte de sódio e cloro para o espaço intracelular na alça de Henle. Apresentam início de ação rápida e meia-vida curta. A forma intravenosa é interessante nos quadros de edema agudo de pulmão (pelo aumento da capacitância venosa com consequente diminuição da pré-carga, mesmo antes do efeito diurético) e em pacientes descompensados com congestão esplâncnica (absorção inadequada de diurético via oral). Seus efeitos colaterais incluem hipocalemia, hipomagnesemia e hipocalcemia; a utilização de diuréticos de alça, mesmo em doses baixas, em pacientes sem hipervolemia, pode levar à desidratação com decorrente piora da função renal e alcalose metabólica (por causa da intensificação do hiperaldosteronismo secundário já presente na IC), devendo ser evitada.
- Tiazídicos: inibem o transporte de sódio e cloro para o intracelular no túbulo contornado distal. Demonstram potência inferior, início de ação mais tardio e meia-vida mais prolongada quando comparados aos diuréticos de alça. Não devem ser utilizados nas situações de descompensação aguda, exceto em associação com diuréticos de alça. Apresentam efeito reduzido nos pacientes com taxa de filtração glomerular diminuída. Em pacientes com IC avançada, uso de altas doses de diurético de alça e baixa resposta diurética, a associação de um tiazídico mostra-se geralmente efetiva. Os efeitos colaterais dos tiazídicos são sobretudo eletrolíticos (hipocalemia,

Tabela 1. Diuréticos

Drogas	Doses
Tiazídicos	
Hidroclorotiazida (VO)	25 a 100 mg
Clorotiazida (VO)	250 a 2.000 mg
Clortalidona (VO)	12,5 a 50 mg
Indapamida (VO)	2,5 a 5 mg
Diuréticos de alça	
Furosemida (IV); (VO)	20 a 160 mg
	20 a 160 mg
Bumetanida (IV); (VO)	0,5 a 2 mg
	0,5 a 2 mg
Poupadores de potássio	
Espironolactona (VO)	25 a 200 mg
Amilorida (VO)	5 a 20 mg
Triantereno (VO)	100 a 300 mg

VO: via oral; IV: via intravenosa.

hipomagnesemia, hipercalcemia) e metabólicos (hiperuricemia, hipertrigliceridemia, hiperglicemia e hipercolesterolemia), sendo estes reduzidos com a utilização de doses mais baixas.

■ Poupadores de potássio: a amilorida e o triantereno inibem diretamente a secreção de potássio no túbulo distal; já a espironolactona é um antagonista da aldosterona. Apresentam baixo poder diurético, início de ação tardio e duração de ação mais prolongada. São geralmente utilizados em associação com outros diuréticos. O efeito colateral mais frequente é a hipercalemia, principalmente em pacientes com alteração da função renal e na associação com IECA e/ou BRA. A ginecomastia é relativamente frequente com a espironolactona.

■ Digitálicos: apresentam efeito inotrópico promovendo aumento do cálcio intracelular mediante a inibição da bomba Na-K-ATPase. Modulam a ativação neuro-hormonal por meio da redução da atividade simpática, estimulando a ação vagal e aumentando a sensibilidade dos reflexos barorreceptores e cardiopulmonares, com consequente diminuição no consumo de oxigênio. Apresentam janela terapêutica estreita (níveis terapêuticos próximos aos tóxicos) e seus efeitos colaterais incluem sintomas gastrintestinais, neurológicos, arritmias atriais, ventriculares e bloqueios atrioventriculares. Nos pacientes com insuficiência renal, a digoxina deve ser utilizada com cautela, bem como na presença de arritmias ventriculares, bradiarritmias, bloqueios atrioventriculares em idosos e no IAM. O estudo DIG[32] realizado na era pré-betabloqueador, demonstrou que a digoxina não apresenta impacto sobre a mortalidade, porém reduziu hospitalizações por descompensação. No subgrupo do sexo feminino do estudo DIG, houve maior mortalidade nas pacientes que receberam digoxina e que faziam reposição hormonal, quando comparadas ao placebo, sugerindo que pode haver interação entre reposição hormonal e níveis séricos de digoxina. Não houve diferença na evolução dos pacientes com ou sem digoxina em análises de estudos de betabloqueadores na IC. A bradicardia associada ao uso dos betabloqueadores pode limitar a utilização dos digitálicos. Atualmente, são preconizadas doses menos elevadas de digoxina (0,125 a 0,25 mg/dia). Os digitálicos estão indicados para pacientes sintomáticos com IC sistólica e nos assintomáticos com fibrilação atrial e resposta ventricular elevada[25]. O uso do digital na IC tem sido cada vez mais contestado.

■ Betabloqueadores (Tabela 2): seus efeitos benéficos em pacientes com IC confirmam a hipótese da influência adrenérgica na progressão da IC. O tratamento com betabloqueadores resulta em melhora da função ventricular e dos sintomas, redução das hospitalizações, revertendo o remodelamento miocárdico e diminuindo a mortalidade[33]. Os betabloqueadores constituem uma classe heterogênea de medicamentos por causa das inúmeras particularidades (seletividade do bloqueio – relação beta-1/2, atuação sobre os receptores alfa-1, atividade simpaticomimética intrínseca – ASI, farmacocinética, farmacodinâmica, efeitos pleotrópicos, possíveis efeitos diferentes em raças distintas) e, por esse motivo, não se pode considerar que exista um efeito de classe. O estudo BEST[34], que utilizou o bucindolol (agente não seletivo, com discreto efeito alfa-1 bloqueador, sem ASI), foi suspenso precocemente por ausência de benefício, revelando ainda aumento de mortalidade no subgrupo de negros, ratificando a hipótese da heterogeneidade dos betabloqueadores para o tratamento da IC. Existem quatro betabloqueadores disponíveis para o tratamento da IC com efetividade comprovada: succinato de metoprolol, bisoprolol, carvedilol e nebivolol.

■ Succinato de metoprolol: apresenta seletividade para o bloqueio do receptor beta-1, sem ASI. O succinato de metoprolol apresenta liberação prolongada com posologia de ingestão diária e dose alvo de 200 mg/dia. Seu benefício na IC ficou estabelecido no estudo MERIT-HF[35]. Pela seletividade beta-1 e ausência de efeito alfabloqueador, o metoprolol pode ser interessante nos pacientes com antecedente de broncoespasmo e níveis pressóricos mais reduzidos.

■ Bisoprolol: também apresenta alta seletividade para o bloqueio do receptor beta-1, sem ASI; sua dose-alvo é de 10 mg, podendo ser utilizado 1 vez/dia. Benefício na IC estabelecido no estudo CIBIS II[36].

■ Carvedilol: betabloqueador não seletivo de terceira geração com propriedade vasodilatadora moderada (alfabloqueio), sem ASI. Deve ser utilizado em duas ingestões diárias com dose alvo de 50 mg/dia. É o betabloqueador mais estudado, reduzindo a mortalidade de pacientes com IC em diferentes classes funcionais[37,38] e após o IAM[39]. O estudo COMET[40] comparou o carvedilol com o tartarato de metoprolol (medicação de liberação imediata, devendo ser utilizado em duas ingestões diárias e atingindo maior biodisponibilidade que o succinato; apresenta, por isso, dose-alvo possivelmente menor – 150 mg/dia), demonstrando uma redução absoluta de 5,7% de mortalidade, beneficiando o carvedilol. No entanto, muitas críticas são feitas a esse trabalho, em especial no que diz respeito à dose de tartarato de metoprolol, que foi comparativamente menor que a dose de carvedilol (85 mg/dia de tartarato de metoprolol × 41,8 mg/dia carvedilol). Além disso, como essa apresentação de metoprolol (tartarato) não havia sido estudada previamente na IC, não foi estabelecida comparação definitiva entre as drogas[33].

Tabela 2. Doses recomendadas de betabloqueadores

Droga	Dose inicial	Progressão	Dose-alvo
Bisoprolol	1,25 mg 1 vez/dia	2,5-3,75-5-7,5-10 mg	10 mg/dia
Metoprolol (succinato)	12,5/25 mg 1 vez/dia	25-50-100-200 mg	200 mg/dia
Carvedilol	3,125 mg 12/12h	6,25-12,5-25-50 mg	25 mg a cada 12 h
Nebivolol	1,25 mg 1 vez/dia	2,5-5-10 mg	10 mg 1 vez/dia

Nebivolol foi utilizado para idade > 70 anos.

■ Nebivolol: no estudo SENIORS, foi demonstrada redução de mortalidade ou hospitalização cardiovascular em pacientes idosos > 70 anos com IC[41] O nebivolol é bloqueador beta-1 seletivo com propriedades vasodilatadoras relacionadas com modulação de óxido nítrico. O efeito benéfico não foi influenciado pela fração de ejeção de ventrículo esquerdo, tornando de potencial uso na IC com fração de ejeção preservada.

A introdução dos betabloqueadores na IC deve ocorrer na ausência de descompensação clínica, em pacientes normovolêmicos, sem necessidade de inotrópico[25]. Devem ser iniciados em doses baixas, com titulação lenta e progressiva, conforme a tolerância e resposta clínica (dobrar a dose a cada 2 semanas até atingir as doses-alvo) por causa da possibilidade de piora da função cardíaca ao início do tratamento[25]. Em pacientes com maior massa corpórea, podem ser utilizadas doses maiores que as preconizadas, sendo a frequência cardíaca um parâmetro de resposta clínica. Anteriormente, os betabloqueadores eram iniciados após otimização prévia com IECA, diuréticos e digitálicos; no entanto, trabalhos revelaram que o início do tratamento da IC com betabloqueadores não é inferior quando comparado ao início do tratamento com IECA[42]. As contraindicações aos betabloqueadores incluem bloqueios atrioventriculares avançados, doença arterial periférica grave, asma brônquica e doença pulmonar obstrutiva grave. Nos pacientes em uso de betabloqueador que apresentam descompensação aguda da IC, tem-se recomendado apenas a manutenção ou a redução da dose do betabloqueador, uma vez que existe evidência de efeito rebote e possível aumento de mortalidade por morte súbita com a suspensão abrupta[43]. Os pacientes com cardiopatia da doença de Chagas apresentam maior incidência de bradicardia, bloqueios e IC direita, dificultando a utilização dos betabloqueadores. Todavia, atualmente tem-se recomendado a tentativa de utilização dos betabloqueadores nos pacientes com cardiopatia da doença de Chagas sintomáticos com disfunção ventricular[43]. De maneira resumida, os betabloqueadores succinato de metoprolol, bisoprolol e carvedilol são indicados para o tratamento da IC sistólica em todos os pacientes sintomáticos (CF II a IV) e também nos assintomáticos (CF I), em especial nos pacientes com disfunção ventricular esquerda pós-IAM.

■ Inibidores da ECA (Tabela 3): a partir da década de 1980, tornaram-se a base para o tratamento da IC, juntamente aos betabloqueadores. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição da ECA, que propicia a diminuição da síntese de angiotensina II e elevação de bradicininas, gerando alterações hemodinâmicas (redução da pré e pós-carga, vasodilatação da arteríola eferente renal) e neuro-hormonais (redução de aldosterona, endotelina, vasopressina, atividade simpática) com consequente redução do remodelamento ventricular e de eventos cardiovasculares. Inúmeros trabalhos com IECA, utilizando diferentes drogas (enalapril, captopril, ramipril, trandolapril) em pacientes com disfunção ventricular revelaram benefício de redução de mortalidade e hospitalização, conferindo um efeito de classe aos IECA[44-46]. Deve ser ressaltado que os maiores benefícios foram obtidos utilizando doses elevadas dos IECA, sendo fundamental alcançar as doses preconizadas pelos estudos (Tabela 3). Mesmo pacientes hipotensos de base (PA sistólica < 100 mmHg) podem tolerar inclusive as doses preconizadas mediante progressão gradual, evitando-se sobretudo a hipovolemia. Efeitos colaterais mais frequentes dos IECA incluem tosse seca, hipotensão, piora da função renal e hipercalemia. Para tosse seca (10 a 20% dos pacientes), orienta-se trocar o IECA por bloqueador dos receptores da angiotensina II (BRA); na hipotensão, deve-se reavaliar a dose de diurético e, se necessário, reduzir a dose de IECA buscando manter a maior dose tolerada (pacientes idosos, com sódio baixo e mais hipotensos apresentam maior risco de hipotensão com início dos IECA); na piora da função renal (exceto para creatinina acima de 2,5 mg/dL), em elevações menores que 50% nos níveis de creatinina, deve-se manter a dose do IECA; entre 50 e 100%, reduzir a dose pela metade; acima de 100%, suspender o IECA e utilizar vasodilatador sem efeito renal (hidralazina/nitrato)[2]; a hipercalemia com uso de IECA é geralmente discreta, porém pode se intensificar na piora da função renal, em idosos, diabéticos e na associação com antagonista da aldosterona e BRA. Outros efeitos colaterais menos frequentes, porém mais graves e que geralmente indicam a suspensão dos IECA, incluem edema angioneurótico, hepatite e neutropenia. Contraindicações formais aos IECA incluem: hipersensibilidade, gravidez (teratogenia) e estenose bilateral das artérias renais.

■ Bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA): são drogas com perfil terapêutico muito semelhante aos IECA. Seu mecanismo de ação está relacionado ao antagonismo dos receptores AT1 da angiotensina II, sem atividade sobre a produção de bradicinina. Apesar de menor número de trabalhos em relação aos IECA, os BRA demonstram resultados favoraveis para a redução de morbidade e mortalidade na IC, sendo opção interessante para os pacientes que não toleram IECA (principalmente por conta da tosse). À semelhança dos IECA,

Tabela 3. Doses de IECA recomendadas

Droga	Dose inicial	Manutenção
Benazepril	2,5 mg/dia	5 a 10 mg a cada 12 h
Captopril	6,25 mg a cada 8 h	25 a 50 mg a cada 8 h
Enalapril	2,5 mg/dia	10 mg a cada 12 h
Lisinopril	2,5 mg/dia	5 a 20 mg/dia
Quinapril	2,5 a 5 mg/dia	5 a 10 mg/dia
Perindopril	2 mg/dia	4 mg/dia
Ramipril	1,25 a 2,5 mg/dia	2,5 a 5 mg a cada 12 h
Cilazapril	0,5 mg/dia	1 a 2,5 mg/dia
Fosinopril	10 mg/dia	20 mg/dia
Trandolapril	1 mg/dia	4 mg/dia

IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina.

o benefício está na utilização das maiores doses (Tabela 4). Apresentam efeitos colaterais de piora da função renal e hipercalemia e também são contraindicados na gestação. Em pacientes que já recebem IECA e betabloqueador, a associação de candesartam (estudo CHARM) foi capaz de melhorar sintomas e reduzir internações, sem efeito sobre a mortalidade[47]. Metanálise[48] (incluindo os estudos Val-Heft e CHARM) demonstrou que, em pacientes que não podem receber betabloqueador, a associação é segura e eficaz (redução de hospitalizações); contudo, não houve benefício da associação nos pacientes em uso de betabloqueador.

▪ Antagonistas da aldosterona: o bloqueio da aldosterona promove experimentalmente a redução da síntese e da deposição miocárdica de colágeno e também da retenção de sódio e água. No estudo RALES[49], a administração de 25 a 50 mg de espironolactona demonstrou redução de morbidade e mortalidade em pacientes com IC nas classes funcionais III e IV. A eplerenona apresentou benefício de mortalidade em pacientes assintomáticos com disfunção ventricular após o IAM[50].

▪ Vasodilatadores diretos: a associação de hidralazina/nitrato é capaz de reduzir a mortalidade de pacientes com IC em comparação a placebo e outros vasodilatadores, porém seu efeito é inferior ao dos IECA. A hidralazina é um vasodilatador arterial direto que propicia redução da resistência vascular periférica e, consequentemente, aumento do débito cardíaco, diminuindo as pressões de enchimento e aumentando discretamente a frequência cardíaca. A dose pode chegar até 100 mg 3 vezes/dia e seus efeitos colaterais incluem rubor, cefaleia, edema, síndrome lúpus-*simile*. Os nitratos promovem redução sobretudo da pré-carga, sendo drogas interessantes nos pacientes com descompensação aguda da IC por hipervolemia. Entre as limitações, destacam-se a ocorrência de tolerância (minimizada com maior número de horas livres do uso – dinitrato de isossorbida: 10 a 40 mg às 8, 14 e 20 h, mononitrato de isossorbida: 20 a 40 mg às 8 h – 17 h) e hipotensão postural, principalmente em hipovolêmicos. A associação de hidralazina/nitrato é indicada em pacientes que apresentam contraindicação a IECA ou BRA sobretudo por hipercalemia e insuficiência renal; torna-se interessante em pacientes que apresentam potencial de vasodilatação após dose máxima de IECA ou BRA. O estudo A-Heft[51] demonstrou que a associação hidralazina/nitrato adicionada ao esquema padrão de IECA, betabloqueador e antagonista da aldosterona foi benéfica em pacientes de origem afro-americana.

▪ Anticoagulação: está indicada como prevenção em pacientes com trombos intracavitários, fibrilação atrial e infarto anterior extenso ou evento embólico pregresso[1,2,19,23]. Apesar do maior risco de eventos embólicos, não está definido o papel de anticoagulantes como prevenção primária em pacientes com cardiomiopatia dilatada, na ausência das condições citadas. Metanálise de estudos recentes em prevenção primária de eventos embólicos na IC comparando varfarina e AAS demonstra não haver diferença de mortalidade; contudo, houve aumento no número de internações por descompensação da IC nos pacientes em uso de AAS.

▪ Antiarrítmicos: os de classe I são contraindicados na IC. Na era pré-betabloqueador, o estudo GESICA demonstrou benefício em relação à mortalidade na IC com o uso da amiodarona, por seu provável efeito betabloqueador ou redutor da frequência cardíaca. Após a introdução dos betabloqueadores (drogas com eficácia comprovada na redução de morte súbita na IC), estudos subsequentes não confirmaram o benefício da amiodarona e, mais recentemente, o grande estudo SCD-Heft[52] sobre prevenção primária de morte súbita na IC (CF II--IV), comparando amiodarona, cardiodesfibriladores implantáveis (CDJ) e placebo, não demonstrou benefício com o uso de amiodarona, havendo inclusive aumento de mortalidade se comparado ao placebo na CF III. Atualmente, o uso de amiodarona na IC se restringe à manutenção de ritmo sinusal e ao controle de frequência em pacientes com fibrilação atrial e na prevenção secundária de morte súbita, geralmente associada a CDI (reduzindo a frequência de choques).

▪ Redução da frequência cardíaca (FC): a FC de repouso é um marcador de risco na IC. Na IC crônica quanto maior a FC pior o prognóstico[53]. Em pacientes com IC com FEVEr e FC de repouso maior ou igual do que 70 batimentos por minuto, a ivabradina, um inibidor do nó sinusal que atua reduzindo a FC, reduziu hospitalização e mortalidade por IC[54]. Em pacientes com FC maior ou igual a 75 batimentos por minuto houve redução da mortalidade total[55].

▪ Ômega-3: o uso de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 reduziu a mortalidade de pacientes com IC, embora o efeito tenha sido de pouca intensidade[56].

Tabela 4. Doses de BRA recomendadas na IC

Droga	Dose diária
Candesartam	4 a 32 mg
Valsartam	80 a 320 mg
Losartam	50 a 100 mg
Irbesartam	150 a 300 mg
Telmisartam	40 a 80 mg

BRA: bloqueador do receptor AT1 da angiotensina II.

Tratamento cirúrgico da IC com FEVEr

▪ Terapêutica de ressincronização: sabe-se que no bloqueio de ramo esquerdo (BRE) existe dissincronia de ativação ventricular com consequente perda do desempenho cardíaco. O estudo CARE-HF[57] comparou ressincronização e tratamento clínico em pacientes com disfunção ventricular (FE < 35%), CF III e BRE com documentação de dissincronia ventricular. Confirmou os benefícios da ressincronização comparada ao tratamento clínico em relação a morbidade e qualidade de vida e também redu-

ção de mortalidade (redução de 36% no risco relativo). Com base nesses trabalhos, a ressincronização pode estar indicada em pacientes com disfunção ventricular (FE < 35%), CF III persistentes, na vigência de tratamento clínico otimizado, na presença de bloqueio de ramo esquerdo, e duração do QRS acima de 150 msec. Todavia, esse é um estudo não cego e sujeito a críticas. Não existe definição de benefício em pacientes dependentes de droga vasoativa, fibrilação atrial, cavidades ventriculares muito grandes (diâmetro diastólico do VE acima de 80 mm) e na presença de dissincronia na ausência de BRE ou de QRS alargado.

- Cardiodesfibriladores implantáveis (CDI): nos pacientes com IC e disfunção ventricular, o CDI está indicado como prevenção secundária da taquicardia ventricular sustentada ou morte súbita revertida. Na prevenção primária de pacientes com FE < 35%, clinicamente otimizados, tanto em isquêmicos (40 dias pós-IAM) como em não isquêmicos, estudos demonstraram benefício de redução de mortalidade[52], sendo preconizada sua utilização nas diretrizes americana[2] e europeia[23]; no entanto, uma vez que não existe estratificação de risco para morte súbita bem estabelecida, o custo-efetividade desse procedimento é questão fundamental que aguarda melhor definição. Não há benefício do CDI na fase aguda (40 dias) após o infarto do miocárdio e nem em paciente submetido a revascularização miocárdica.
- Revascularização miocárdica e aneurismectomia/reconstrução ventricular: a revascularização miocárdica é indicada na presença de angina de peito intolerável e anatomia favorável. Pode ser considerada na ausência de angina de peito, quando há evidência por método complementar de áreas significativas de isquemia e viabilidade[2,23,43]. Em pacientes com cardiomiopatia isquêmica, áreas discinéticas ventriculares e sintomas de IC refratários ao tratamento clínico ou recorrência de arritmias ventriculares, a aneurismectomia ou reconstrução, associada ou não à revascularização miocárdica, pode ser opção terapêutica em casos selecionados. Recentemente, o estudo STICH demonstrou que não há beneficio da revascularização e/ou reconstrução quanto a mortalidade em pacientes com redução importante de fração de ejeção de ventrículo esquerdo, tendo sido excluídos no estudo pacientes com lesão de tronco triarterial[58]. Assim, somente casos selecionados devem se submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica.
- Correção da insuficiência mitral: a insuficiência da valva mitral nas cardiomiopatias dilatadas ocorre principalmente por conta da dilatação do anel atrioventricular. Foram propostas algumas técnicas de correção da insuficiência, como anuloplastia e troca valvar com suspensão do aparelho subvalvar. Os resultados desse procedimento na IC demonstram sobretudo a melhora da classe funcional, porém resultados mais consistentes em relação à sobrevida são escassos, e um estudo retrospectivo recente revelou não haver benefício nesse sentido[59].
- Dispositivos de assistência ventricular: estão indicados como ponte para transplante (em pacientes em que o suporte medicamentoso, incluindo drogas vasoativas, não é suficiente para manutenção do estado circulatório), ponte para recuperação do miocárdio (p. ex., miocardites, periparto) ou terapia de destino (IC terminal sem perspectiva de outro tratamento)[60]. Os dispositivos de uso de curta incluem o balão intra-aórtico (BIA), ECMO, TandenHeart e CENTRIMAG. Os dispositivos de longa duração em geral são de fluxo contínuo. As contraindicações ao BIA são insuficiência valvar aórtica, dissecção aórtica e ausência de perspectiva de outro tratamento definitivo (transplante ou ventrículo artificial-disposivos de assistência). Os dispotivos de assistência ventricular-ventrículos artificiais podem ser implantados para destino (definitivos) e suas complicações estão relacionadas principalmente a fenômenos trombo-hemorrágicos e infecção. Cada vez mais o dispositivo tem sido utilizado no tratamento da IC, sobretudo em razão da escassez de doadores, já superando o número de transplantes cardíacos, com aumento progressivo do número de indicações ano a ano. Eles reduzem a mortalidade na IC avançada. Na análise intenção de tratar tem melhor resultado que o transplante cardíaco.
- Transplante cardíaco: é capaz de aumentar a sobrevida de pacientes com IC avançada ou choque cardiogênico[2], sendo a sobrevida média de pacientes submetidos a transplante cardíaco superior a 9 anos. Suas indicações incluem: CF III e IV refratárias, com tratamento medicamentoso otimizado, VO_2 < 10 mL/kg/min, na ausência de contraindicações (hipertensão pulmonar, idade acima de 65 anos, insuficiência renal, diabete com lesão de órgãos-alvo, entre outras)[61]. Suas limitações estão relacionadas principalmente à falta de doadores. Após o transplante, as complicações mais frequentes são rejeição aguda, infecção, doença vascular do enxerto e neoplasias. Contudo, apresenta um limitação importante, que é a restrição do número de doadores e não tem aumentado o número de transplantes realizados no mundo.

Tratamento da IC crônica com FEVEp

Existe pouca evidência embasando o tratamento da IC diastólica. O racional para o tratamento da IC diastólica está relacionado ao controle de congestão pulmonar, da pressão arterial, da isquemia miocárdica e da FC. O estudo de maior relevância na IC diastólica foi o CHARM Preserved, que demonstrou benefício do candesartam na redução de hospitalização. Trabalhos menores com antagonista de canal de cálcio (verapamil), betabloqueador e digitálico sugerem benefício dessas drogas no tratamento da IC diastólica. Análise retrospectiva de uso de estatina demonstrou redução de mortalidade na IC diastólica. Outros estudos com IECA, antagonistas da aldosterona, inibidores de fosfodiesterase e mesmo BRA aguardam resultados[62]. No estudo SENIORS[41] com nebivolol, houve benefício homogêneo na fração de ejeção < 35 e > 35% em análise de subgrupo.

Tratamento da IC aguda ou descompensada[43]

As descompensações da IC são muito frequentes, sendo responsáveis pela maior parte dos recursos gastos com IC. Na abordagem do paciente que chega à unidade de emergência com descompensação, alguns aspectos importantes incluem as causas de descompensação, função ventricular e forma de apresentação.

Fatores de descompensação

As causas mais comuns de descompensação estão relacionadas à má adesão ao tratamento (incluindo ausência de restrição hidrossalina e uso inadequado das medicações)[43]. A obtenção dessa informação é fundamental, pois as medidas terapêuticas têm de ser reforçadas, especialmente no momento da alta hospitalar, para que sejam evitadas novas visitas à unidade de emergência. Outras causas de descompensação de IC estão relacionadas no Quadro 8. A busca pela causa de descompensação é sempre muito importante, uma vez que pode implicar terapêuticas específicas (tratamento de infecção, reversão de bradi ou taquiarritmias, estratégias de revascularização nas situações de isquemia miocárdica).

A diferenciação entre disfunção sistólica e diastólica pode ser difícil inicialmente; no entanto, sua busca mediante exames complementares é essencial, uma vez que também pode implicar abordagens terapêuticas distintas (é pouco provável a necessidade de inotrópico na disfunção diastólica).

Tratamento não medicamentoso

A maioria dos pacientes com IC descompensada precisa ser internada para melhora rápida da sintomatologia e pelo risco de óbito. O objetivo inicial é manter saturação de oxigênio arterial acima de 90%, reduzir sintomatogia e manter boa perfusão tecidual. O uso de ventilação assistida não invasiva com pressão positiva pode ser de auxilio nos casos de importante congestão pulmonar ou edema agudo dos pulmões. Intubação orotraqueal pode ser indicada na presença de insuficiência respiratória não responsiva a procedimentos não invasivos. Opiáceos podem ser indicados para diminuir o desconforto e ansiedade na insuficiência respiratória. O reconhecimento de causas precipitantes e seu pronto tratamento é essencial.

Quadro 8. Causas de descompensação em pacientes com IC

Ingestão de sal e água	Intoxicação digitálica
Má adesão	Drogas inotrópicas negativas
Dose baixa de medicação	Anti-inflamatórios
Arritmias	Depressão
Hipertensão arterial	Insuficiência renal
Embolia pulmonar	Gravidez
Isquemia miocárdica	Consumo de álcool
Infecções	Anemia
Isquemia	Infarto do miocárdio
Estresse físico/mental	Doença sistêmica significante

Equipe médica para tratamento da IC descompensada

Para melhor resultado no tratamento da insuficiência cardíaca descompensada intra-hospitalar também se recomenda que os pacientes recebam os cuidados de uma equipe de cardiologistas com especialidade em insuficiência cardíaca ou com formação sólida na área de IC, com conhecimento inclusive na indicação de dispositivos e transplante cardíaco.

Tratamento medicamentoso

Não existem estudos randomizados para pacientes com IC descompensada confirmando redução de mortalidadae com as medicações disponíveis para uso clínico no momento. Com base nos perfis hemodinâmicos, utilizando parâmetros de congestão e perfusão, é possível estabelecer um racional para o tratamento das descompensações da IC com o uso de volume, diuréticos, vasodilatadores, inotrópicos ou vasoconstritores com efeito inotrópico (Figura 4 e Tabela 5).

Os pacientes com predomínio de congestão pulmonar e perfusão periférica adequada (padrão "quente e úmido") representam a grande maioria dos acometidos por descompensação e seu tratamento está relacionado ao uso de vasodilatadores e diuréticos.

Nas situações de congestão associada à má perfusão periférica (padrão "frio e úmido"), os inotrópicos estão indicados, geralmente associados a diuréticos; em condições de monitoração hemodinâmica mais avançada, preferencialmente com medida invasiva da pressão arterial, também é possível a utilização de vasodilatadores endo-

Tabela 5. Doses das drogas vasoativas

Droga	Dose inicial	Dose máxima
Inotrópicos		
Dobutamina	2,5 mcg/kg/min	20 mcg/kg/min
Milrinona	0,25 mcg/kg/min	0,75 mcg/kg/min
Levosimendam	0,05 mcg/kg/min	0,2 mcg/kg/min
Vasoconstritores		
Noradrenalina*	0,1 mcg/kg/min	2 mcg/kg/min
Dopamina*	1 mcg/kg/min	20 mcg/kg/min
Vasodilatadores		
Nitroprussiato de sódio	10 mcg/min	300 mcg/min
Nitroglicerina	5 mcg/min	200 mcg/min
Neseritide	2ug/kg em bolo	manutenção 0,01 ug/kg/min

*Também tem efeito inotrópico.

venosos. O achado de má perfusão sem congestão pulmonar é raro (padrão "frio e seco") e costuma responder à expansão volêmica (inotrópico pode ser necessário).

Inotrópicos: classificados em agentes que aumentam o cálcio intracelular (dobutamina e milrinona) e agentes sensibilizadores do cálcio (levosimendam). Em geral, as medicações inotrópicas estão associadas a aumento de arritmias[63].

- Dobutamina: efeito $\beta 1 > \beta 2$. Efeito clínico de estimulação de $\beta 2$ e $\alpha 1$ é questionável. Agente agonista beta-adrenérgico $\beta 1$ que promove efeito inotrópico e cronotrópico pelo aumento do cálcio intracelular. Seu efeito de melhora de desempenho miocárdico está relacionado ao aumento de consumo de oxigênio, sendo associado ao aumento de mortalidade, sobretudo por arritmias, o que é caracteristica das medicações simpaticomiméticas. Está indicada no paciente apresentando má perfusão periférica e congestão pulmonar. No paciente hipotenso por disfunção miocárdica grave, seu uso geralmente promove melhora hemodinâmica sem a necessidade de vasopressores (dopamina e noradrenalina). Dose de manutenção: 2,5 a 20 μ/kg/min.
- Milrinona: agente inibidor da fosfodiesterase, promove aumento do cálcio intracelular (independentemente dos receptores beta-adrenérgicos). Pode ser interessante em pacientes usuários de betabloqueador; no entanto, estudo demonstrou aumento de mortalidade nos pacientes isquêmicos. Tem efeito vasodilatador pulmonar. Por causa da vasodilatação periférica, deve ser utilizado com cuidado em pacientes hipotensos. Dose de manutenção: 0,25 a 0,75 μ/kg/min.
- Levosimendam: droga com ação dupla, inotrópica e vasodilatadora. Efeito inotrópico aumentando a sensibilidade ao cálcio já existente no intracelular. Determina mais arritmia do que a dobutamina. Sua infusão ocorre durante 24 horas, gerando metabólitos com atividade orgânica prolongada por até 1 semana. Pode ser utilizado em pacientes em uso de betabloqueadores. Deve ser evitado ou utilizado com cuidado em pacientes hipotensos. Dose de ataque tem sido evitada pelo risco de hipotensão e a dose de manutenção habitual é de 0,1 μ/kg/min, por 24 horas.
- Dopamina: tem efeito $\alpha 1$, $\beta 1$, e dopa 1,2 dependendo da dose. Baixa dose estimula dopa 1 e 2 com efeito renal polêmico. Dose intermediária tem efeito $\beta 1$ e precursor da noradrenalina. Em dose alta predomina $\alpha 1$ via noradrenalina. Não é para indicação inicial, e pode ser indicada para pacientes com dificuldade para manutenção de pressão arterial sistêmica para manter perfusão tecidual. Dose de 0,5-25 ug/kg/minuto.
- Noradrenalina: Tem efeito $\alpha 1 > \beta 1$ com potente efeito vasoconstritor com pouco efeito no débito cardíaco, portanto não é medicação ideal para ser usada primariamente na IC. Nos pacientes não responsivos ao uso de outros inotrópicos para manutenção de pressão arterial sistêmica, a noradrenalina pode ser utilizada isoladamente ou em associação ou outras drogas inotrópicas. Dose de 0,01-0,5 ug/kg/minuto.Vasodilatadores: têm atuação sobre a pré e a pós-carga do coração, exigindo menor consumo metabólico miocárdico que os inotrópicos, o que acarreta em situação fisiopatológica mais favorável. Os principais agentes são:

  - Nitroglicerina: utilizada na dose de 10 a 100 μ/min, a nitroglicerina endovenosa é capaz de diminuir a pressão de enchimento ventricular, aliviando a congestão[1]. Tem sua principal indicação nos pacientes com IC de etiologia isquêmica. A tolerância é um efeito comum na administração prolongada dos nitratos orgânicos.
  - Nitroprussiato de sódio: tem metabolização rápida e importante efeito vasodilatador, reduzindo drasticamente a resistência vascular sistêmica e pulmonar. Atua como venodilatador, diminuindo a pressão de enchimento, e arteriodilatador, melhorando a complacência arterial e o acoplamento ventrículo-arterial. É contraindicado em pacientes com isquemia coronariana aguda pela ocorrência de fenômeno de roubo e piora da isquemia. A dose inicial é de 0,2 mg/kg/min (10 μ/min – mínimo de 300 a 400 μ/min), podendo ser incrementada em intervalos de 5 minutos, até resposta hemodinâmica esperada.

- Neseritide: é um peptídeo natriurético recombinante tipo-B com importante efeito vasodilatador que pode ser utilizado para tratar dispneia e congestão pulmonar na ausência de hipotensão. Em doses elevadas foi associado ao desenvolvimento de insuficiência renal. Dose em bolo inicial de 2 ug/kg seguida de infusão endovenosa de 0,01 ug/kg/min[64].

Tratamento das obstruções mecânicas ou insuficiências valvares

O tratamento cirúrgico ou percutâneo das valvulopatias com obstrução mecânica ou insuficiência valvar tem o objetivo de evitar o desenvolvimento da IC ou evitar a sua evolução progressiva. Geralmente quando a IC aparece, este é um sinal de evolução tardia da doença, exceto na estenose mitral. Como causas mais frequentes estão a estenose aortica, a insuficiência aortica, a estenose mitral e a insuficiência mitral.

Cuidados paliativos

Muitos pacientes na fase avançada da IC podem não ter opções de tratamento para redução da chance de óbito ou mesmo para redução da sintomatologia. Nesse cenário, os cuidados paliativos são muito importantes para redução do sofrimento do paciente, para seu melhor conforto. Também deve ser adequado considerar se deverá haver conduta de ressuscitação de acordo com as expectativas do paciente, e da família.

Considerações finais

A IC é síndrome clínica de elevada incidência e crescente prevalência, aliada à alta morbimortalidade. O estabelecimento do diagnóstico, incluindo a etiologia e os fatores de prognóstico, depende do quadro clínico e exa-

mes complementares. É o estádio final do paciente cardiopata que não tem morte súbita ou que não morre de outra causa não cardiológica.

Com o entendimento de sua fisiopatologia, nas últimas décadas, houve grande avanço na terapêutica da IC crônica por meio do antagonismo dos sistemas neuro-hormonais, principalmente o sistema simpático, renina-angiotensina-aldosterona e redução da FC com expressiva redução da morbimortalidade. O impacto positivo da terapêutica está diretamente relacionado à adesão ao tratamento, incluindo o tratamento não farmacológico e farmacológico (com a utilização das drogas nas doses preconizadas pelos grandes estudos). O tratamento cirúrgico, incluindo o transplante cardíaco, está indicado para pacientes selecionados, geralmente de maior gravidade. Importantes avanços têm sido obtidos com dispositivos de assistência ventricular, tanto para uso agudo quanto para uso crônico para terapia de destino, substituindo o transplante na ausência de doador.

Obs.: Este capítulo foi desenvolvido a partir de modificações importantes do capítulo (1) Bocchi EA, Mangini S, Silva CP, Bacal F. Insuficiência cardíaca. In: Martins MA, Carrilho FJ, Alves VAF, Castilho EA, Cerri GG, Wen CL. Clínica médica. Barueri: Manole; 2009. p. 240-59. Somente o primeiro autor do capítulo da referência participou das modificações para preparo do capítulo atual.

Referências bibliográficas

1. Bocchi EA, Mangini S, Silva CP, Bacal F. IC. In: Martins MA, Carrilho FJ, Alves VAF, Castilho EA, Cerri GG, Wen CL. Clínica médica. Barueri: Manole; 2009. p. 240-59.
2. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) – Disponível em: <www.acc.org>.
3. Bocchi EA, Arias A, Verdejo H, Diez M, Gómez E, Castro P. Interamerican Society of Cardiology. The reality of heart failure in Latin America. J Am Coll Cardiol. 2013;62:949-58.
4. DATASUS. Ministério da Saúde. Disponível em: <www.datasus.gov.br>.
5. Aurigemma GP. Diastolic heart failure: a common and lethal condition by any name. N Engl J Med. 2006;355:308-10.
6. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2003;41:1797-804.
7. Slaughter MS, Meyer AL, Birks EJ. Destination therapy with left ventricular assist devices: patient selection and outcomes. Curr Opin Cardiol. 2011;26:232-6.
8. Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. N Engl J Med. 2001;345:574-81.
9. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2007 April 11.
10. Bocchi EA, Vilas-Boas F, Moreira Mda C, Barretto AC, Lage S, Albuquerque D, et al. BELIEF Study. Arq Bras Cardiol. 2008;90:182-90.
11. Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, Yan SM, Finato N, Bussani R, et al. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. N Engl J Med. 2001;344:1750-57.
12. Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine, 7. ed. 2005
13. Nishimura RA, Wissam J. Understanding "diastolic heart failure": the tip of the iceberg. J Am Coll Cardiol. 2007;49:695-7.
14. Sanderson JE, Fraser AG. Systolic dysfunction in heart failure with a normal ejection fraction: echo-doppler measurements. Prog Cardiov Dis. 2006;49:196-206.
15. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an AHA Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation. 2006;113:1807-16.
16. Mann DL. MicroRNAs and the failing heart. New Engl J Med. 2007;356:2644-5.
17. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM, et al. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. Circulation. 1997;95(12):2597-9.
18. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. Circulation. 2006;113 (11):1424-33.
19. Freitas HFG, Nastari L, Mansur AJ, Bocchi EA, Moreira LF, Bacal F, et al. Dinâmica de avaliação dos pacientes para transplante cardíaco ou cardiomioplastia. Arq Bras Cardiol. 1994;62:233-7.
20. Owan TE, Redfield MM. Epidemiology of diastolic heart failure. Prog Cardiovasc Dis. 2005;47(5):320-32.
21. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. J Am Coll Cardiol. 1997;30:474-80.
22. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, Molhoek SG, Boersma E, Steendijk P, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. J Am Coll Cardiol. 2004;44:1834-40.
23. Swedberg K, Cleland J, Dargie, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2005;26:1115-140.
24. Pennel DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance. Consensus panel report. Eur Heart J. 2004;25:1940-65.
25. .Mesquita ET, Bocchi EA, Vilas-Boas F, et al. Revisão das II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento da IC. Arq Bras Cardiol. 2002;79(supl IV):1-30.
26. The ESCAPE Investigators. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness (The ESCAPE Trial). JAMA. 2005;294:1625-33.
27. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. Circulation. 1997;96:509-16.
28. Belardinelli R, Ceorgiou D, Cianci G, Purcaro A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. Circulation. 1999;99:1173-82.
29. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SL, Cooper LS, Ellis SJ, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. JAMA. 2009;301:1439-50.
30. Bocchi EA. Heart failure clinics: the Brazilian experience. Rev Port Cardiol. 2004;23:47-55.
31. Bocchi EA, Cruz F, Guimarães G, Pinho Moreira LF, Issa VS, Ayub Ferreira SM, et al. Long-term prospective, randomized, controlled study using repetitive education at six-month intervals and monitoring for adherence in heart failure outpatients (The REMADHE Trial). Circ Heart Fail. 2008;1:115-24.
32. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med. 1997;336:525-33.
33. Reiter MJ. Cardiovascular drug class specificity: beta-blockers. Prog Cardiov Dis. 2004;47:11-33.
34. The Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial (BEST) Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. N Engl J Med. 2001;344:1659-67.
35. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet. 1999;353:2001-7.
36. The CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomized trial. Lancet. 1999;353:9-13.
37. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N Engl J Med. 1996;334:1349-55.
38. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. Circulation. 2002;106:2194-9.
39. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. Lancet. 2001;357:1385-90.
40. Wilson PAP, Swedberg K, Cleland JGF, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET). Lancet. 2003;362:7-13.
41. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J. 2005;26:215-25.
42. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart

failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. Circulation. 2005;112(16):2426-35.
43. Bocchi EA, Vilas-Boas F, Perrone S. I Diretriz Latino-Americana para avaliação e conduta na IC descompensada. Arq Bras Cardiol. 2005;85(supl III):1-48.
44. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med. 1987;316:1429-35.
45. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. N Engl J Med. 1991;325:293-302.
46. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators: Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Lancet. 1993;342:821-28.
47. McMurray JJV, Östergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-added trial. Lancet. 2003;362:767-71.
48. Dimopoulos K, Salukhe TV, Coats AJS, Mayet J, Piepoli M, Francis DP, et al. Meta-analysis of mortality and morbidity effects of an angiotensin receptor blocker in patients with chronic heart failure already receiving an ACE inhibitor (alone or with a beta-blocker). Int J Cardiol. 2004;93:105-11.
49. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med. 1999;341:709-17.
50. Pitt B, Remme WJ, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterona blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med. 2003;348:1309-21.
51. Taylor AI, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med. 2004;351:2049-57.
52. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure (SCD-HeFT). N Engl J Med. 2005;352:225-37.
53. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al.; SHIFT Investigators. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2010;376:886-94.
54. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2010;376:875-85.
55. Böhm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J, et al. Clin Res Cardiol. 2013;102:11-22.
56. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of *n-3* polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008;372:1223-30.
57. Cleland JF, Daubert J-C, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure (CARE-HF). N Engl J Med. 2005;352:1539-49.
58. Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, et al. Effect of *n-3* polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008;372:1223-30.
59. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2005;45:381-7.
60. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. Randomized evaluation of mechanical assistance for the treatment of congestive heart failure (REMATCH) Study Group. Long-term use of a left ventricular assistance for end-stage heart failure. N Engl J Med. 2001;345:1435-43.
61. I Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para transplante cardíaco. Arq Bras Cardiol. 1999;73:1-57.
62. Hogg K, McMurray J. The treatment of heart failure with preserved ejection fraction ("diastolic heart failure"). Heart Fail Rev. 2006;11:141-6.
63. Kanter J, DeBlieux P. Pressors and inotropes. Emerg Med Clin North Am. 2014;32:823-34.
64. Xiong B, Wang C, Yao Y, Huang Y, Tan J, Cao Y, et al. The dose-dependent effect of nesiritide on renal function in patients with acute decompensated heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2015;10(6):e 0131326.

24 Transplante do Coração

Fernando Bacal
Sandrigo Mangini

SUMÁRIO

Introdução

O primeiro transplante cardíaco (TC) foi realizado em 1967 por Christian Barnard, na África do Sul, e 6 meses depois Euryclides Zerbini realizou o primeiro TC no Brasil. Apesar de uma euforia inicial, os resultados foram insatisfatórios com elevada mortalidade. No final da década de 1970, com o surgimento da ciclosporina, possibilitando um melhor controle da rejeição, ocorreu um grande desenvolvimento na realização dos transplantes em geral, inclusive do TC.

O TC é atualmente a abordagem cirúrgica definitiva padrão-ouro no tratamento da insuficiência cardíaca (IC) refratária, situação na qual o paciente apresenta grande limitação funcional e elevada mortalidade[1].

No entanto, a escassez de doadores limita de forma expressiva a realização de um maior número de TC, situação em que vem ampliando a indicação e utilização de dispositivos de assistência circulatória mecânica[2].

Com um aumento expressivo no número de TC até meados dos anos de 1990, desde então, por conta da melhora no tratamento clínico da IC e inerente limitação de doadores, o número de TC se mantém estável entre 4.000 e 5.000 ao ano[2]. No Brasil, existe uma perspectiva de aumento no número de transplantes cardíacos, uma vez que apenas 11% dos doadores são utilizados. Em 2014, foram realizados 311 TC no Brasil, recorde histórico, atingindo 1,6 transplantes por milhão de população (pmp), valor ainda baixo quando comparado aos Estados Unidos que atingem 8 TC pmp[3,4].

Avaliação do candidato ao transplante cardíaco

Visando a obter os melhores resultados, a avaliação do paciente candidato ao TC deve ser feita de maneira cuidadosa e criteriosa, envolvendo sempre uma equipe multidisciplinar capaz de avaliar se o candidato terá condições clínicas e psicossociais para fazer o acompanhamento adequado no pós-transplante.

Indicações

A grande maioria das indicações ao TC ocorre em dois cenários distintos: em pacientes ambulatoriais com IC avançada, em tratamento clínico realmente otimizado, que persistem em classe funcional III ou IV segundo a New York Heart Association (NYHA), ou em pacientes internados com IC refratária dependentes de drogas vasoativas e/ou suporte circulatório. Embora possa ser fácil identificar os pacientes mais gravemente doentes com

prognóstico reservado, o momento exato de indicação do TC pode ser mais complexo, em especial nos pacientes ambulatoriais.

Atualmente, na avaliação da capacidade funcional de pacientes ambulatoriais com IC podemos levar em conta o resultado do teste de esforço cardiopulmonar. Pacientes com consumo máximo de oxigênio (VO_2 pico) menor ou igual a 14 mL/kg/min ou menor ou igual a 12 mL/kg/min quando em uso de betabloqueador apresentam importante limitação em sua capacidade funcional e apresentam sobrevida em um ano muito comprometida[5,6]. Esse dado, associado a dados clínicos, reafirma a indicação de TC. Para pacientes internados, a falência de desmame de drogas vasoativas ou a necessidade de ampliar o suporte para o uso de dispositivos de assistência configuram pior prognóstico e legitimam a indicação ao TC.

Duas outras situações de elevada gravidade também podem culminar com a indicação de TC: a doença isquêmica com angina refratária sem condição de revascularização percutânea ou cirúrgica e a presença de arritmia ventricular refratária. O Quadro 1 reúne as principais indicações de transplante em pacientes com IC avançada[1].

Contraindicações

A seleção do receptor ao TC requer atenção especial, uma vez que tal procedimento não deve ser realizado em pacientes com alguma doença crônica grave irreversível que confira baixa expectativa de vida. Assim, pacientes com doença cerebrovascular, vascular periférica, pulmonar ou hepática graves e irreversíveis, assim como doenças psiquiátricas, que impossibilitem o paciente de compreender sua doença e o tratamento necessário no pós-transplante são contraindicações absolutas para a realização do TC.

Quadro 1. Indicações de transplante cardíaco

Classe	Recomendações
Classe I	IC refratária na dependência de drogas inotrópicas e/ou de suporte circulatório e/ou ventilação mecânica
	Classe funcional NYHA III/IV persistente
	Doença isquêmica com angina refratária sem possibilidade de revascularização
	Arritmia ventricular refratária
	Uso de betabloqueadores com VO_2 pico $\leq$ 12 mL/kg/min
	Sem uso de betabloqueadores com VO_2 pico $\leq$ 14 mL/kg/min
	Teste cardiopulmonar com relação $VE/VCO_2 > 35$ e VO_2 pico $\leq$ 14 mL/kg/min
Classe IIa	Teste da caminhada dos 6 minutos < 300 m
Classe III	Presença de disfunção sistólica isolada
	Classe funcional NYHA III ou IV sem otimização terapêutica

IC: insuficiência cardíaca; NYHA: New York Heart Association; VO_2: consumo de oxigênio; VE/VCO_2: *slope*.
Fonte: adaptada de Bacal, 2009[1].

Merece ainda destaque especial entre as contraindicações absolutas ao TC a resistência vascular pulmonar (RVP) elevada. O TC ortotópico requer que a RVP não seja muito elevada para que o ventrículo direito (VD) normal do doador possa suportar adequadamente o regime de pressão pulmonar do receptor após o transplante. Estabeleceu-se que RVP maior do que 5 uW (unidades Wood), pressão sistólica na artéria pulmonar acima de 60 mmHg e/ou gradiente transpulmonar (GTP, diferença entre a pressão arterial pulmonar média e a pressão capilar pulmonar) maior do que 15 mmHg, mesmo após o uso de vasodilatadores pulmonares em dose otimizada, aumentam sobremaneira o risco de disfunção de VD, sendo, assim, contraindicação ao TC7. O Quadro 2 contempla as contraindicações absolutas para o TC[1].

Além das contraindicações já citadas, algumas situações devem ser avaliadas individualmente no candidato ao TC, pensando nas possíveis complicações pós-transplante, sobretudo levando-se em consideração a necessidade de uso de drogas imunossupressoras.

A presença de diabete melito insulino-dependente com lesão de órgão-alvo pode ser um fator complicador ao TC. O uso de imunossupressores, como os corticosteroides e os inibidores de calcineurina, pode agravar o controle do perfil glicêmico e colaborar para intensificar lesões preexistentes. A insuficiência renal também deve ser avaliada individualmente visando diferenciar pacientes que apresentem apenas disfunção renal secundária à síndrome cardiorrenal (i. e., secundárias às alterações cardiológicas) e, portanto, provavelmente reversíveis após o TC daqueles que apresentam doença renal crônica estabelecida, para os quais seria necessária a realização de transplante duplo (coração-rim). A idade acima de 70 anos, obesidade, outras doenças crônicas e infecções controladas devem ser avaliadas individualmente antes que o TC seja indicado. O Quadro 3 contempla as contraindicações relativas ao TC[1].

Exames solicitados na avaliação para transplante

Os pacientes candidatos ao TC devem ser submetidos a avaliação clínica inicial incluindo consulta médica, exame físico, avaliação de peso e índice de massa corporal (IMC), sendo solicitados exames laboratoriais e de

Quadro 2. Contraindicações absolutas ao transplante cardíaco

Contraindicações absolutas
Resistência vascular pulmonar fixa > 5 uW, mesmo após provas farmacológicas
Doenças cerebrovascular e/ou vascular periférica graves
Insuficiência hepática irreversível, doença pulmonar grave
Incompatibilidade na prova cruzada entre receptor e doador
Doença psiquiátrica grave, dependência química e não adesão às recomendações da equipe

Fonte: adaptada de Bacal, 2009[1].

Quadro 3. Contraindicações relativas ao transplante cardíaco

Contraindicações relativas
Idade maior que 70 anos
Diabético insulino-dependente com lesões graves de órgãos-alvo
Comorbidades com baixa expectativa de vida
Obesidade mórbida
Infecção sistêmica ativa
Úlcera péptica em atividade
Embolia pulmonar com menos de 3 semanas
Neoplasia com liberação do oncologista
Diabete melito de difícil controle
Insuficiência renal com *clearance* abaixo de 30 mL/min/1,73 m²
Amiloidose/sarcoidose/hemocromatose
Hepatite B ou C
Síndrome de imunodeficiência adquirida
Painel linfocitário > 10%

Fonte: adaptada Bacal, 2009[1].

Quadro 4. Exames em candidatos ao transplante cardíaco

Imunocompatibilidade
Tipagem sanguínea – ABO Painel imunológico Tipagem HLA tecidual
Avaliação de gravidade da IC
Eletrocardiograma Ecodopplercardiograma Teste de esforço cardiopulmonar Avaliação da hemodinâmica pulmonar
Avaliação da função de múltiplos órgãos
Bioquímica (perfil renal, perfil hepático, função tireoidiana, hemograma) Coagulograma (periódico para pacientes em uso de anticoagulante) Urina tipo 1; proteinúria de 24 horas; taxa de filtração glomerular Teste de função pulmonar e gasometria arterial Radiografia de tórax PA e perfil Ultrassom de abdome total Doppler de carótidas (se > 50 anos) Avaliação odontológica Avaliação oftalmológica (se diabético)
Sorologias
Hepatite B (HBsAG, anti-HBs, anti HBc) Hepatite C (anti HCV) HIV, HTLV CMV/toxoplasmose/EBV/varicela (IgG) PPD
Vacinação
Influenza (anual) Pneumococo (repetir dose após 65 anos, se intervalo > 5 anos) Hepatite B (3 doses) – colher anti-HBs 6 sem após última dose
Investigação de malignidades
Sangue oculto nas fezes Colonoscopia (se indicado ou > 50 anos) Mamografia (se indicado ou > 50 anos) Avaliação ginecológica (mulheres > 18 anos sexualmente ativa) PSA e toque retal (homens > 50 anos)

Fonte: adaptada de Bacal, 2009[1] e ACCF/AHA/ACP/HFSA/ISHLT, 2010[8].

imagem que permitam avaliar a gravidade da IC; a imunocompatibilidade; a função de múltiplos órgãos; sorologias e estado vacinal do candidato e a presença de malignidades que possam impedir a inclusão em fila de TC[1,8]. Os exames necessários para acessar cada uma dessas avaliações estão listados no Quadro 4.

Avaliação da hemodinâmica pulmonar

A hipertensão pulmonar ocorre com frequência relativamente alta em pacientes com IC e tal fato confere pior prognóstico no pós-transplante pelo maior risco de falência do VD quando em contato com regime de pressão pulmonar aumentada do receptor. Resistência vascular pulmonar > 3 uW (unidades Wood) está associada a maior risco de morte no pós-transplante, assim como pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) > 60 mmHg e GTP > 15, que também são preditores independentes de evento após TC[9,10].

Na avaliação pré-transplante, é preciso determinar se a RVP é fixa ou reversível[11]. Em pacientes com medidas elevadas, pode-se utilizar vasodilatadores como nitroprussiato de sódio, sildenafila, óxido nítrico, entre outros, visando manter pressão arterial sistólica sistêmica > 85 mmHg, repetindo as medidas hemodinâmicas logo em seguida. A redução dos parâmetros hemodinâmicos citados é considerada favorável e permite a inclusão em fila. Pacientes com hipertensão pulmonar (HP) reversível no teste com vasodilatador têm sobrevida semelhante a pacientes sem HP[12]. Em pacientes com resposta inicial insatisfatória, as drogas vasodilatadoras e inotrópicas devem ser otimizadas, visando atingir os melhores valores hemodinâmicos possíveis, devendo ser considerado o menor valor de RVP[5]. Quando as medidas de pressão e resistência vascular pulmonar persistem elevadas, ainda é possível considerar o implante de assistência ventricular esquerda. Há relatos de que o uso de dispositivos de longa permanência pode reduzir HP e os pacientes tornarem-se candidatos ao transplante novamente[13].

Avaliação imunológica

Além da tipagem sanguínea, visando compatibilidade ABO entre doador e receptor é necessária a determinação da reatividade contra painel de linfócitos (PRA – *panel reactive antibodies*) em pacientes candidatos ao TC, uma vez que a presença de anticorpos circulantes no receptor contra antígenos leucocitários humanos (HLA) do doador confere risco aumentado de rejeição e até mesmo de perda do enxerto[14,15]. O grau de sensibilização de um paciente candidato ao TC é importante preditor de sobrevida pós-transplante[16]. Sua determinação se faz testando o soro do potencial receptor contra um painel de antígenos HLA representativos da população. A quantificação dos anticorpos aliada à frequência do HLA na população

estabelece uma porcentagem que estima a chance de um receptor não encontrar um doador compatível em razão da presença de anticorpos pré-formados (PRA calculado).

Para pacientes com PRA alterado, seria ideal a realização de prova cruzada (*crossmatch*), antes da realização do TC. A prova cruzada consiste em testar o soro do receptor contra linfócitos do doador, permitindo detectar a presença de anticorpos específicos contra antígenos do doador. A principal limitação da prova cruzada prospectiva é o tempo para sua realização, em torno de 5 a 6 horas, o que dificulta sua realização na prática clínica, por conta do tempo de isquemia do órgão, que não deve ser maior que 4 horas.

Mais recentemente, foi descrita a técnica de *Luminex*, que, por meio do uso de antígenos HLA purificados, permite a detecção e caracterização dos anticorpos presentes no soro do receptor. Estando disponível o *pool* de anticorpos presentes no soro do receptor, é possível definir contra quais antígenos HLA tais anticorpos são dirigidos, bem como a intensidade da presença desses anticorpos. Diante de um potencial doador, a partir de seu HLA, pode-se avaliá-lo em relação ao painel do potencial receptor e, assim, predizer o *crossmatch* prospectivo. Esse processo é conhecido por *crossmatch* virtual e sua realização amplia a chance de pacientes com PRA elevado serem submetidos ao TC[17,18].

Avaliação multiprofissional

Inclui as equipes de enfermagem, nutrição, psicologia e assistência social.

Avaliação da equipe de enfermagem

A equipe de enfermagem tem papel fundamental tanto na avaliação do candidato ao TC quanto na orientação de pacientes em fila de transplante e seus familiares.

Na avaliação do potencial receptor, o enfermeiro é responsável por acessar condições de autocuidado e higiene do paciente; avaliar histórico prévio de dependência química e tabagismo, sendo necessário checar abstinência total por 6 meses; acessar histórico de adesão ao tratamento; avaliar condições de higiene domiciliar e entrevistar/orientar o cuidador. Diante das informações obtidas em relação aos dados pessoais do paciente candidato ao transplante e de seu cuidador, a equipe de enfermagem, juntamente com toda a equipe multidisciplinar, pode definir se mudanças nos hábitos e condições do paciente são possíveis para permitir sua inclusão em fila.

Uma vez incluído em fila de transplante, o paciente candidato passa a ser acompanhado periodicamente pela equipe de enfermagem, que se responsabiliza por dar as orientações em relação à fila de transplante/acesso a lista de espera; ao processo de seleção e critérios de compatibilidade; ao planejamento familiar, orientando o uso de contraceptivos orais; ao cuidado necessário no pós-transplante pelo uso contínuo de imunossupressores, sua importância e seus efeitos adversos e orientar ao paciente, que deve comunicar a equipe de transplante diante de infecção, lesões de pele, infecção dentária ou outras alterações clínicas[1,19].

Avaliação nutricional

A avaliação do estado nutricional no candidato ao TC tem como objetivo detectar distúrbios nutricionais que possam ser revertidos ou pelo menos amenizados ainda no pré-transplante, visando a melhores resultados no pós-operatório. Como o paciente com IC avançada frequentemente apresenta-se com edema, dados de peso e IMC não permitem avaliação adequada do estado nutricional. Indicadores antropométricos como pregas cutâneas tricipital/bicipital; circunferência do braço e circunferência muscular do braço são os melhores índices para avaliação do candidato ao TC. Dados laboratoriais como albumina, pré-albumina e transferrina podem ser utilizados, porém sua análise deve ser feita com cautela, uma vez que podem sofrer interferência de processos agudos que aumentem o catabolismo.

Uma vez detectada a deficiência nutricional, medidas específicas devem ser adotadas a fim de aumentar o aporte calórico para esses pacientes, limitar os efeitos do catabolismo, manter estado funcional e qualidade de vida, minimizar descompensações e internações. Em pacientes internados com a doença ainda mais avançada, em algumas situações pode ser necessário o suporte nutricional por via enteral ou parenteral.

Classicamente, pacientes com IC são orientados a fazer restrição hidrossalina visando a melhor controle dos sintomas congestivos[20]. No entanto, mais recentemente tem se demonstrado que a ingestão de alimentos com baixo teor de sódio (em torno de 2 g) está associada à redução de ingestão de proteínas, ferro, zinco, selênio e vitamina B12, o que pode ser prejudicial para o estado nutricional do paciente. A dieta normossódica é capaz de reduzir a ativação neuro-hormonal e parece associar-se a melhor evolução[21].

Avaliação psicológica

A avaliação e acompanhamento psicológico do candidato ao TC é de extrema importância. Nessa avaliação, o profissional pode detectar distúrbios de personalidade ou alterações que possam induzir a dificuldade de adesão ao tratamento no pós-transplante. Uma vez detectadas tais alterações, acompanhamento e tratamento específicos podem ser iniciados, visando o controle e até mesmo reversão do quadro. Algumas situações, como o abuso do álcool, merecem consideração especial, uma vez que é preciso garantir abstinência por pelo menos 6 meses para proceder a inclusão do paciente em fila de transplante. Outra situação relevante é a depressão. Pacientes com IC avançada em geral ficam muito fragilizados com seu estado clínico e muitos tornam-se deprimidos. Considerando que o tempo de espera em fila de transplante em geral é longo, tal quadro depressivo pode se agravar e

o suporte psicológico passa a ser fundamental durante todo o período em fila[22].

Avaliação social

A avaliação social do candidato ao TC tem por objetivo identificar fatores de ordem socioeconômica e cultural que possam ser considerados de risco para o paciente após a realização do TC. Nesse contexto, inclui: capacidade de aceitação/adesão do paciente e do cuidador; identificação do cuidador dentro do núcleo familiar; verificação da condição para deslocamento do paciente até o hospital no prazo máximo de 2 horas no momento do transplante e acesso aos meios de comunicação; condições socioeconômicas: renda familiar, escolaridade, condição da habitação e profissão do paciente/provedor. Após concluir sua avaliação, o assistente social emite um parecer à equipe médica, levando em consideração as dificuldades para o adequado acompanhamento do paciente e propondo intervenções que possam suplantar tais dificuldades.

Uma vez incluídos em fila de transplante, os pacientes devem manter acompanhamento regular de forma próxima, visando mantê-lo na melhor condição possível para a realização do TC, bem como considerando internação precoce em situações de descompensação. Exames laboratoriais devem ser coletados para as consultas, em especial eletrólitos, função renal, hemograma, função e integridade hepáticas. A coleta de PRA deve ser realizada antes da inclusão em fila e repetida após situações de sensibilização (uso de hemoderivados, dispositivos de assistência circulatória). Sugere-se ainda repetir exames que avaliam a gravidade da IC anualmente, sobretudo o teste de avaliação da hemodinâmica pulmonar. Em pacientes internados, em uso de drogas vasoativas, a realização de determinados exames pode ser reconsiderada de acordo com fatores de risco individuais e condições clínicas do paciente.

Técnica cirúrgica

A técnica clássica ou biatrial descrita inicialmente por Shumway et al.[23] tem sido pouco utilizada atualmente, devendo-se ter especial atenção com a preservação da geometria atrial, evitando-se distorções ou permanência de grandes cavidades. Suas principais complicações são: formação de trombos intra-atriais, arritmias e insuficiência das valvas atrioventriculares[24]. No início da década de 1990, Sievers et al.[25] demonstraram a técnica bicaval. Nessa técnica, a secção da veia cava superior deve ser feita junto à veia ázigos; a secção da veia cava inferior deve ser feita na reflexão do diafragma; e a secção das veias pulmonares deve ser feita na inserção com o átrio esquerdo (AE), mantendo-se um segmento de parede atrial entre elas. No receptor, é obrigatória a canulação direta das veias cavas. A veia cava superior é seccionada na inserção com o átrio direito (AD) e um grande segmento de AD adjacente é mantido junto à veia cava inferior. Na técnica bicaval, o AE é totalmente removido, permanecendo apenas dois segmentos onde se inserem as veias pulmonares, para sutura do AE. Apesar de não haver diferença de sobrevida entre as técnicas, a bicaval promove melhor preservação da geometria atrial, diminui a incidência de arritmias no período pós-operatório e de insuficiência tricúspide[26,27].

Imunossupressão

Segundo registro mais recente de TC da ISHLT[2], o esquema tríplice incluindo corticosteroide, inibidor de calcineurina e antiproliferativo continua sendo utilizado de maneira rotineira na grande maioria dos serviços e referendado pelas diretrizes (SBC[1] e ISHLT[28]).

- Corticosteroides: exercem potente efeito imunossupressor e anti-inflamatório, atuando na regulação de genes que afetam a função de leucócitos, citocinas, moléculas de adesão e fatores de crescimento. São utilizados em doses altas nas fases iniciais e nos episódios de rejeição aguda. Em razão de inúmeros efeitos colaterais, em especial metabólicos e cardiovasculares, sua retirada tem sido preconizada a partir do sexto mês pós-transplante cardíaco[29], sobretudo nos pacientes com histórico favorável de rejeição.
- Inibidores de calcineurina: ciclosporina e tacrolimo. Por meio do bloqueio da atuação da enzima calcineurina, inibem a síntese de interleucina-2 pela célula T[30]. São utilizados como imunossupressores de manutenção e apresentam metabolismo hepático via citocromo P450 (CYP-3A); por isso, inúmeras drogas podem alterar seus níveis séricos mediante inibição enzimática (p. ex., bloqueadores dos canais de cálcio, imidazólicos) ou indução enzimática (p. ex., anticonvulsivantes, rifampicina). Os níveis séricos de ambas as drogas devem ser monitorizados e ajustados conforme a fase do transplante e perfil de rejeição. Apresentam efeitos colaterais metabólicos (diabete, dislipidemia e insuficiência renal), vasculares (vasoconstrição periférica, hipertensão arterial, distrofia simpática reflexa e síndrome álgica óssea), tróficos (hiperplasia gengival e hipertricose), neurológicos (cefaleia, tremor, convulsão, depressão e neuropatia periférica) e desenvolvimento de neoplasias (pele e linfoproliferativas); o tacrolimo parece apresentar menor relação com o desenvolvimento de efeitos tróficos, hipertensão e dislipidemia e maior incidência de diabete[31,32]. Estudos comparando as duas drogas demonstraram resultados semelhantes de sobrevida[31-33]. Em trabalhos mais recentes, foi demonstrada menor incidência de rejeição com tacrolimo em comparação à ciclosporina[34,35]. Nas situações de rejeição persistente (resistente a corticosteroide) é preconizada a troca da ciclosporina por tacrolimo[36]. Segundo a ISHLT[2], o tacrolimo é o inibidor de calcineurina mais utilizado. No Brasil, para o TC, a ciclosporina é a droga disponibilizada pelo Ministério da Saúde.
- Antiproliferativos: azatioprina e micofenolato. A azatioprina é uma pró-droga que se converte em 6-mercaptopurina, e atua por meio da incorporação aos ribo-

nucleotídeos das células, inibindo a síntese de DNA e RNA. Entre os efeitos colaterais destacam-se mielossupressão, hepatotoxicidade, alergia, pancreatite e neoplasias. O micofenolato de mofetila é convertido em ácido micofenólico e atua inibindo não competitivamente a enzima inosina monofosfato desidrogenase na via *de novo* da síntese de purinas, promovendo redução da proliferação de linfócitos de maneira mais seletiva; seus efeitos colaterais incluem sintomas gastrintestinais e mielossupressão[37]. O micofenolato sódico (apresentação entérica do micofenolato de mofetila) minimiza os sintomas gastrintestinais e apresenta perfil de segurança e eficácia semelhante ao micofenolato de mofetila[38]. A monitorização dos níveis de azatioprina não é recomendada (busca-se manter número de leucócitos acima de 3.000-4.000), já o controle do uso de micofenolato de mofetila por meio da dosagem de ácido micofenólico tem sido sugerido e mais estudos para validação definitiva do método são aguardados[39,40]. No entanto, não existe padronização para monitorização da apresentação entérica[41]. Estudos comparando azatioprina e micofenolato no TC revelam superioridade do micofenolato em relação à rejeição e sobrevida[42,43] e uma possível redução de doença vascular do enxerto e neoplasias[44,45], enquanto sintomas gastrintestinais, infecções por citomegalovírus, herpes simplex e herpes zoster favorecem a azatioprina[46]. Com base nesses resultados, o micofenolato passou a ser o antiproliferativo de escolha no TC em associação aos inibidores de calcineurina e corticosteroides; além disso, em situações de rejeição grave ou persistente de pacientes que já utilizavam azatioprina cronicamente, a troca por micofenolato tem sido orientada. Em pacientes chagásicos, dois estudos nacionais em TC demonstraram elevada incidência de reativação da doença de Chagas com micofenolato de mofetila[47,48], trazendo à tona a discussão sobre a possibilidade de utilização de azatioprina ou doses menores de micofenolato nessa população.

- Inibidores da mTOR: sirolimo e everolimo. Estruturalmente o everolimo difere do sirolimo apenas pela presença de um grupo hidroxetil extra na posição 40, proporcionando uma meia-vida mais curta e um menor tempo para atingir nível sérico. Formam um complexo intracelular com a enzima FKBP12 inibindo a atividade da enzima mTOR (*mammalian target of rapamycin*) interferindo em inúmeros mecanismos celulares de crescimento e proliferação tanto do sistema imune como de outros tecidos (como a musculatura lisa vascular). O sirolimo deve ser ingerido com 4 h de diferença em relação à ciclosporina (o everolimo não apresenta essa particularidade)[49]; ambas as drogas devem ser monitorizadas com nível sérico no vale e o perfil de metabolismo é hepático[50], semelhante ao dos inibidores de calcineurina com suas conhecidas interações medicamentosas. Estudos com ambas as drogas demonstram: redução na incidência[51,52] e diminuição da progressão da doença vascular do enxerto[53], melhora/preservação da função renal nos esquemas de retirada/redução de ciclosporina, redução de neoplasias e de infecções virais[54,55]. Em contrapartida, em esquemas de associação com ciclosporina (em dose habitual) está relacionada à piora da função renal[51]; na suspensão da ciclosporina (visando à melhora da função renal) pode aumentar a incidência de rejeições[56]; sua utilização no transplante inicial está relacionada a complicações na cicatrização da ferida operatória[57] (principalmente o sirolimo) e aumento na incidência de infecções bacterianas[55]. Outros efeitos adversos incluem proteinúria, dislipidemia, plaquetopenia, edema, hipertensão, acne, pneumonite intersticial[58]. Estudo recente[59] comparando micofenolato e everolimo no transplante inicial demonstrou aumento de mortalidade com dose alta de everolimo (3 mg), e não inferioridade em relação ao micofenolato com dose mais baixa (1,5 mg); houve redução de doença vascular de enxerto, porém alta incidência de efeitos colaterais com necessidade de suspensão da droga. Com base nesse estudo, apesar dos resultados favoráveis em relação à redução de doença vascular do enxerto[60], o perfil de efeitos colaterais dificulta a sua utilização rotineira no TC[61].
- Estatinas: apresentam efeito imunomodulador[62], além do conhecido efeito sobre o perfil lipídico. Estudos com sinvastatina[63] e pravastatina[64] em TC demonstraram redução de rejeição e doença vascular do enxerto, com impacto na redução de mortalidade. Metanálise recente confirma os benefícios em relação à doença vascular do enxerto e sobrevida, sem impacto em rejeição[65]. Pelo risco de rabdomiólise na associação com inibidores de calcineurina, devem ser utilizadas na menor dose possível com monitorização frequente de enzimas musculares.

As drogas imunossupressoras habitualmente utilizadas no TC e suas respectivas doses estão listadas na Tabela 1.

- Terapia de indução: caracteriza-se por uma imunossupressão mais intensiva no transplante inicial, visando a reduzir a incidência de rejeição aguda e facilitar a introdução dos imunossupressores de manutenção[5]. No registro mais recente da ISHLT, aproximadamente 50% dos transplantes cardíacos receberam algum tipo de terapia de indução[2]. Apesar de sua utilização com resultados positivos na redução de incidência de rejeição aguda no TC inicial, seu uso rotineiro não está referendado, uma vez que não demonstrou impacto em redução de mortalidade[66], além de estar associada a aumento na incidência de infecção e neoplasias. Sua utilização deve ser considerada em pacientes com alto risco de rejeição (especialmente os alossensibilizados) e em pacientes com disfunção renal prévia ao TC, ou provável no pós-operatório (pela dificuldade na introdução de inibidor de calcineurina)[1]. As classes de drogas mais utilizadas incluem os anticorpos antilinfócitos (timoglobulina) e antagonistas da interleucina-2 (basiliximabe).

Complicações precoces do transplante cardíaco

A sobrevida em 30 dias após o TC tem melhorado nas últimas décadas; no entanto, atualmente encontra-se próxima de 90%[2]. A principal causa de morte nesse período

Tabela 1. Drogas imunossupressoras

	Via	Dose inicial	Manutenção	Nível sérico
Prednisona	Oral	1 mg/kg	Retirada em 6 meses	Não se aplica
Metilprednisolona	Venosa	500-1.000 mg, dose decrescente até terceiro PO	Tratamento de rejeição aguda por 3-5 dias	Não se aplica
Ciclosporina	Oral Venosa	3-8 mg/kg/dia 1-2 mg/kg/dia (1/3 dose oral)	Guiada por sintomas, rejeição e nível sérico	250-350 (inicial) 200-300 (6-12 meses) 100-200 (> 1 ano)
Tacrolimo	Oral Venosa	0,05-0,1 mg/kg/dia 0,01-0,02 mg/kg/dia	Guiada por sintomas, rejeição e nível sérico	10-15 (inicial) 5-10 (> 6 meses)
Azatioprina	Oral Venosa	1,5-2,5 mg/kg/dia Semelhante a oral	1,5-2,5 mg/kg/dia manter leucócitos acima de 4.000	Não utilizado rotineiramente – manter leucócitos acima de 4.000
Micofenolato de mofetila	Oral Venosa	1 g 12/12 h Semelhante a oral	500 a 1,5 g 12/12 h	MPA 2,5-5 mcg/mL
Micofenolato de sódico	Oral	720 mg /12/12 h	360 a 1.080 g 12/12 h	MPA 2,5-5 mcg/mL
Sirolimo	Oral	Ataque de 6 mg	2 mg/dia – 1 x/dia	5 a 15 ng/mL
Everolimo	Oral	0,5-1,5 mg/dia	0,5-1,5 mg/dia – 12/12 h	3 a 9 ng/mL

Fonte: adaptada de Bacal, 2009[1].

é a disfunção do enxerto que, apesar de não ser muito frequente, tem uma alta taxa de mortalidade. Essa disfunção pode ser aparente ainda no período intraoperatório ou pode se desenvolver nas primeiras horas ou dias após o transplante. Entre as causas de disfunção precoce do enxerto, devemos destacar: falência primária do enxerto, disfunção aguda do ventrículo direito, rejeição hiperaguda e rejeição aguda grave com choque cardiogênico.

Falência primária do enxerto

A falência primária do enxerto é definida como disfunção grave do coração transplantado, manifestada pela associação de hipotensão, pressões de enchimento elevadas e baixo débito cardíaco, na ausência de causas secundárias (hipertensão pulmonar grave, rejeição hiperaguda ou problemas técnicos cirúrgicos)[67]. A incidência reportada varia de 2,4 a 20%, sendo essa variabilidade decorrente, ao menos em parte, de diferenças na definição utilizada para a síndrome[68].

A etiologia da falência primária do enxerto parece ser multifatorial e inclui condições do doador, grau de sofrimento do enxerto e condições do receptor. Pode ser uma complicação transitória (miocárdio atordoado); no entanto, evidências de lesões isquêmicas e necrose são observadas em amostras de biópsia.

O processo de morte encefálica tem efeitos deletérios na função ventricular. Além disso, a exposição do coração do doador a altas doses de vasopressores e/ou inotrópicos antes da captação pode comprometer a sua função. A lesão do enxerto também pode decorrer do tempo prolongado de isquemia e da reperfusão subsequente. Tempo de isquemia maior que 4 horas está associado a maior incidência de falência primária do enxerto e, consequentemente, maior mortalidade.

Outras condições também estão associadas a maior incidência de falência primária do enxerto, como: sexo (receptor masculino com doador feminino), idade do doador, doação de múltiplos órgãos, volume de transplantes da instituição, uso de suporte circulatório mecânico previamente ao transplante, etiologia da insuficiência cardíaca (cardiopatia congênita e cardiomiopatia hipertrófica) e retransplante[69].

A mortalidade dessa complicação é alta. Análises de registros demonstram mortalidade de mais de 50%[69,70].

O tratamento envolve medidas para suporte hemodinâmico até a recuperação da função do enxerto ou o retransplante. Em geral, o tratamento medicamentoso isoladamente não é suficiente. No caso de refratariedade, está indicado o uso de dispositivos de suporte circulatório mecânico.

Em relação à terapia medicamentosa, a atual diretriz brasileira de transplante cardíaco indica: uso de agonistas beta-adrenérgicos (dobutamina, adrenalina e/ou noradrenalina) como suporte inotrópico, de acordo com os parâmetros monitorados; quando necessário, associação de isoproterenol ou marca-passo epicárdico temporário, átrio ou atrioventricular, para manutenção da frequência cardíaca em 90 a 120 bpm; quando tolerado, uso de inibidores da fosfodiesterase III (milrinona), especialmente na presença de com hiper-resistência vascular pulmonar; em situações de resistência vascular sistêmica aumentada, uso de vasodilatadores endovenosos (nitroprussiato ou nitroglicerina) associados a inotrópicos; uso de diuréticos de alça (em bolus ou em infusão contínua) para controle da hipervolemia[1].

O balão intra-aórtico é geralmente o primeiro dispositivo a ser utilizado pela sua simplicidade, disponibilidade e baixo custo. A diretriz brasileira indica o seu uso como medida de suporte inicial, desde que a deterioração da função do enxerto ainda não seja muito avançada.

ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*) é uma modalidade de suporte bastante interessante para essa condição. É de fácil inserção, podendo ser utilizada canulação periférica, o que permite o fechamento do tórax, reduzindo o risco de infecção. Oferece suporte circulatório associado à melhora da troca gasosa, sendo assim um ótimo dispositivo para os pacientes com falência respiratória associada ao comprometimento hemodinâmico, que é uma condição frequente na falência aguda do enxerto[71].

Outros dispositivos de assistência ventricular mecânica uni ou biventriculares também podem ser utilizados, sobretudo nos pacientes que não apresentam recuperação da função do enxerto em curto prazo, necessitando de suporte mecânico por tempo mais prolongado.

Ainda não existe evidência suficiente para definir a melhor modalidade de suporte circulatório mecânico para o manejo da falência primária do enxerto. A decisão deve ser tomada de acordo com a experiência da instituição e da equipe cirúrgica, a gravidade da disfunção miocárdica e a presença ou não de insuficiência respiratória[72]. Os resultados do seu uso no suporte de pacientes com falência primária do enxerto é reconhecidamente inferior do que no uso em outras situações. No entanto, os pacientes que conseguem ser desmamados dos dispositivos de suporte mecânico apresentam uma boa sobrevida em longo prazo, comparável a sobrevida geral dos pacientes transplantados[68].

O retransplante pode ser uma alternativa para os pacientes que não apresentam recuperação da função do enxerto apesar do suporte mecânico. Contudo, com risco cirúrgico muito alto e com resultados muito ruins, sobretudo quando realizado precocemente[73,74].

Disfunção aguda do ventrículo direito

A disfunção aguda do VD no pós-transplante cardíaco tem etiologia multifatorial. Certamente, o principal fator responsável por essa alteração é a junção de um coração não adaptado à pressão arterial pulmonar elevada, que passa a ser submetido a um regime de aumento de pós-carga pela hipertensão pulmonar e aumento de RVP do receptor. No entanto, mesmo um receptor com RVP normal no pré-operatório pode apresentar quadro de disfunção ventricular direita no pós-transplante. A circulação extracorpórea, a transfusão de hemoderivados, a infusão de protamina e alterações metabólicas podem levar a elevação da RVP no perioperatório. Além disso, a lesão do miocárdio causada pela isquemia e reperfusão do órgão pode prejudicar a adaptação do coração do doador[75].

A falência do VD resulta em dilatação, isquemia e diminuição de contratilidade. A redução do fluxo pulmonar associada ao desvio do septo interventricular para esquerda leva a redução de pressões de enchimento do VE e redução do débito cardíaco sistêmico.

A falência aguda do VD é responsável por até 50% das complicações cardíacas na fase inicial após o transplante[75]. O tratamento envolve medidas para otimização da volemia, aumento do inotropismo e redução da pós-carga do VD[76].

Oxigenação adequada é de extrema importância para evitar o aumento de pós-carga pela vasoconstrição pulmonar gerada pela hipóxia. Volume corrente mais alto, maior pressão de *plateau* e pressão positiva no final da expiração (PEEP) também podem levar a aumento de pressão arterial pulmonar. Dessa forma, os menores valores que garantam uma ventilação e oxigenação adequada devem ser utilizados[77].

A função do VD é bastante dependente de volume. O objetivo do controle da volemia é manter uma pré-carga suficiente para o enchimento ventricular adequado, evitando sobrecarga de volume que levaria a desvio do septo interventricular com prejuízo ao enchimento do ventrículo esquerdo. Lembrando que altas pressões de enchimento estão relacionadas à piora de perfusão e função renal e, dessa forma, no contexto de disfunção de VD, a função renal em geral irá melhorar com o aumento da diurese[76].

Como inotrópico, o milrinona é particularmente útil na falência de VD associada à hipertensão pulmonar, em razão de sua ação de vasodilatação arterial pulmonar. Agonistas beta-adrenérgicos também podem ser utilizados como inotrópicos e, em algumas ocasiões, o efeito vasopressor (sobretudo da noradrenalina) pode ser necessário.

O uso de óxido nítrico inalatório é de grande valia no tratamento da disfunção aguda de VD. Tem ação vasodilatadora pulmonar potente e de rápido início, sem efeito na resistência vascular sistêmica. Seu efeito ocorre somente em áreas ventiladas, vasodilatando arteríolas nesses locais e melhorando assim a oxigenação (sem causar distúrbio ventilação/perfusão, como outros vasodilatadores de administração sistêmica). Seu uso está indicado antes mesmo do aparecimento de disfunção de VD em pacientes com hipertensão pulmonar, devendo ser iniciado na sala cirúrgica[78].

Nos casos refratários a terapia medicamentosa, está indicado o uso de dispositivos de suporte circulatório mecânico: ECMO ou dispositivo de assistência ventricular direita[79,80].

Rejeição

Segundo o último registro da ISHLT, a incidência de rejeição ao enxerto vem caindo progressivamente nos últimos anos e em 2010 atingiu seu nadir na casa de 25%, graças ao desenvolvimento das drogas e estratégias imunossupressoras; além disso, há tempos deixou de ser a principal causa de mortalidade, sendo responsável por menos de 10% dos óbitos pós-transplante cardíaco[2].

A biopsia endomiocárdica é o padrão-ouro para o diagnóstico correto e precoce de rejeição[1]. Trata-se de um procedimento percutâneo, quer seja pela veia jugular ou veia femoral, guiado por fluoroscopia ou ecocardiograma, que visa à retirada de fragmentos do septo do VD. Apresenta baixo risco de complicações, porém podem

ocorrer arritmias, hematomas, pneumotórax, perfuração cardíaca, tamponamento cardíaco e lesão valvar. Nas fases iniciais do transplante são realizadas de maneira frequente, sendo reduzida sua realização com o ajuste dos imunossupressores e o perfil anátomo-patológico. Preconiza-se um mínimo de três fragmentos avaliáveis pela microscopia para que seja possível o diagnóstico ou exclusão de rejeição[1].

Os sintomas clínicos de rejeição são variáveis e na maioria das vezes os pacientes apresentam-se assintomáticos. Nenhum sinal ou sintoma é patognomônico de rejeição, entretanto quando presentes podem incluir sintomas constitucionais inespecíficos (mal-estar, mialgia, febre), de inflamação miocárdica (taquicardia, arritmias atriais ou ventriculares, derrame pericárdico), além disso, de forma mais evidente, quadro clínico sugestivo de IC (dispneia aos esforços, astenia, síncope, ortopneia, dispneia paroxística noturna e, ao exame físico, estase jugular, terceira bulha, hipotensão, congestão pulmonar e/ou sistêmica).

Classicamente existem três tipos de rejeição documentados: hiperaguda, celular e humoral (ou mediada por anticorpos)[1].

Rejeição hiperaguda

Trata-se de rejeição muito grave, relacionada à presença de anticorpos pré-formados contra o doador (sistema ABO, HLA ou endotélio). Caracteriza-se pela presença de edema intersticial, edema de células endoteliais, microtromboses, vasculite, hemorragia e apresenta elevada mortalidade.

Rejeição aguda celular

A rejeição aguda celular é a mais frequente e caracteriza-se pela presença de infiltração do miocárdio por células inflamatórias, sendo classificada em quatro graus[81].

- Grau 0R: ausência de infiltrado inflamatório no miocárdio.
- Grau 1R (rejeição leve, baixo grau): infiltrado inflamatório linfo-histiocitário perivascular ou intersticial, sem agressão aos miócitos ou apenas um foco de agressão (esse padrão histológico não requer tratamento imunossupressor adicional).
- Grau 2R (rejeição moderada, grau intermediário): presença de dois ou mais focos de agressão aos miócitos (multifocal).
- Grau 3R (rejeição grave, alto grau): inflamação de padrão difuso associada a múltiplas áreas de agressão celular, apresentando caráter muitas vezes polimórfico de infiltrado inflamatório, incluindo neutrófilos e eosinófilos; além disso, podendo ocorrer hemorragia, vasculite e necrose dos miócitos.

Tanto o grau 2R quanto o 3R requerem tratamento imunossupressor adicional, incluindo, pulsoterapia com corticosteroide e, na presença de instabilidade hemodinâmica, caracterizada por sintomas de IC e disfunção ventricular ao ecocardiograma, a associação de anticorpos antilinfócitos (timoglobulina)[1].

Rejeição humoral ou mediada por anticorpos

A rejeição aguda humoral ou mediada por anticorpos, apesar de muitas questões ainda em aberto[82], tem sido considerada uma entidade clínico-patológica que tende a ocorrer em indivíduos alossensibilizados (expostos à transfusão, gestações, transplante, dispositivos de assistência circulatória), caracterizada pela presença de anticorpos (sobretudo anti-HLA) contra o endotélio vascular do enxerto, e nesse contexto, associada à pior evolução clínica[83,84]. Em razão da dificuldade para padronização do seu diagnóstico, é difícil estabelecer uma real incidência de rejeição humoral, porém estima-se que esteja por volta de 10-15% ao final do primeiro ano[85]. Do ponto de vista anátomo-patológico, a classificação mais recente (Quadro 5) inclui informações histológicas (H) e imunopatológicas (I) e é dividida em quatro graus de rejeição mediada por anticorpos (*pathologic Antibody Mediated Rejection* – pAMR)[82]:

- pAMR 0: negativa para rejeição mediada por anticorpos (estudos histopatológicos e imunopatológicos negativos).
- pAMR 1 (H+): rejeição mediada por anticorpos apenas histológica (ausência de achados imunopatológi-

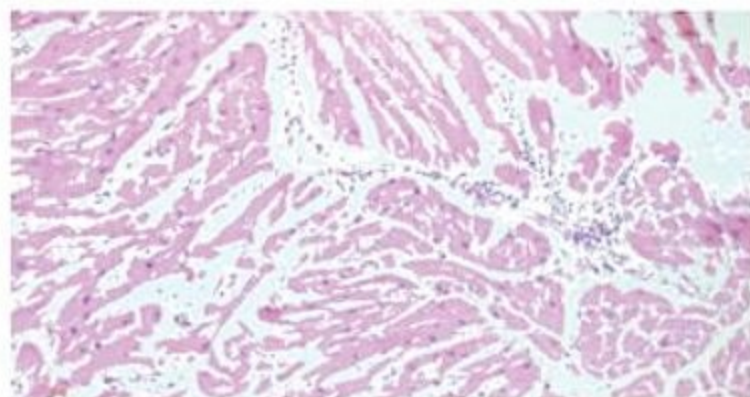



Figura 1. Fotomicrografia de rejeição aguda celular grau 1R, demonstrando discreto infiltrado inflamatório difuso. Acervo Instituto do Coração (InCor-HCFMUSP).

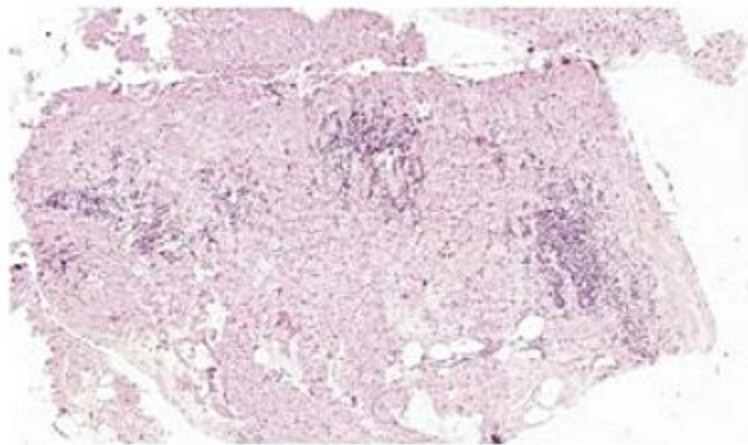



Figura 2. Fotomicrografia de rejeição aguda celular grau 2R, demonstrando padrão de infiltrado inflamatório multifocal. Acervo Instituto do Coração (InCor-HCFMUSP).

Quadro 5. Classificação de rejeição celular

Rejeição celular	Histologia
0 R	Ausência de infiltrado
1 R	Rejeição leve, baixo grau Infiltrado inflamatório perivascular ou intersticial geralmente discreto, sem dano celular ou com foco único de agressão aos miócitos
2 R	Rejeição moderada, multifocal Infiltrado inflamatório multifocal com dois ou mais focos de agressão aos miócitos
3 R	Rejeição grave, alto grau Infiltrado inflamatório difuso, geralmente com presença de neutrófilos associado a múltiplos focos de agressão aos miócitos

cos e presença de achados histológicos – células mononucleares ativadas, edema endotelial, hemorragia, edema intersticial e/ou necrose de miócitos).

- pAMR 1 (I+): rejeição mediada por anticorpos apenas imunopatológica (ausência de achados histológicos e presença de achados imunopatológicos – imuno-histoquímica para C4d e/ou CD68 ou imunofluorescência para C4d ou C3d).
- pAMR 2: definida pela presença de achados histológicos e imunopatológicos para rejeição mediada por anticorpos.
- pAMR 3: rejeição mediada por anticorpos grave caracterizada pela presença de hemorragia, fragmentação capilar, inflamação polimórfica, edema intersticial e marcadores imunopatológicos.

Na presença de instabilidade hemodinâmica, caracterizada pelos achados de sinais e sintomas de IC e disfunção ventricular ao ecocardiograma, relacionada à rejeição humoral, por conta do alto risco de óbito, o tratamento deve ser agressivo, incluindo pulsoterapia com corticosteroide, anticorpos antilinfócitos, imunoglobulina, plasmaférese e drogas que bloqueiam a produção de anticorpos pelos linfócitos b (rituximabe), anticorpos (bortezomibe) ou o complemento (eculizumabe)[86].

Apesar de um pior prognóstico bem estabelecido nos pacientes com diagnóstico de rejeição humoral (pAMR2), existe uma grande dúvida na literatura em relação ao seu tratamento em indivíduos assintomáticos com função ventricular normal, em razão do risco inerente de estratégias imunossupressoras mais intensivas[82,87].

Infecções

Complicações infecciosas são uma importante causa de morbidade e mortalidade durante toda a vida do paciente transplantado. No entanto, é no primeiro ano que observamos uma maior incidência e piores consequências. Nos primeiros 30 dias após o transplante, as infecções são responsáveis por 13% das mortes, ficando atrás apenas da disfunção de enxerto. Já entre 31 dias e 1 ano, passam a ser a primeira causa de morte, correspondendo a 30,8% dos eventos[88].

No período inicial após o transplante, as infecções nosocomiais são as mais frequentes. São causadas pelos mesmos germes que ocasionam infecções em outros pacientes no pós-operatório de cirurgias complexas ou internados em terapia intensiva, em geral, bactérias ou fungos[88]. No entanto, a dificuldade para erradicação do germe é maior no paciente sob efeito de terapia imunossupressora. Pacientes com tempo prolongado de internação precedendo ao transplante e expostos a antibióticos de largo espectro são os de maior risco.

A profilaxia antimicrobiana no pré-operatório deve sempre ser feita. A diretriz brasileira recomenda o uso de uma cefalosporina de primeira ou segunda geração. Contudo, no paciente hospitalizado anteriormente ao transplante e/ou sabidamente colonizado, a escolha do esquema antimicrobiano deve ser individualizada de acordo com os microrganismos isolados ou mais frequentemente recuperados na instituição[5].

Após essa fase inicial, os microrganismos mais frequentemente associados a infecções no transplantado são

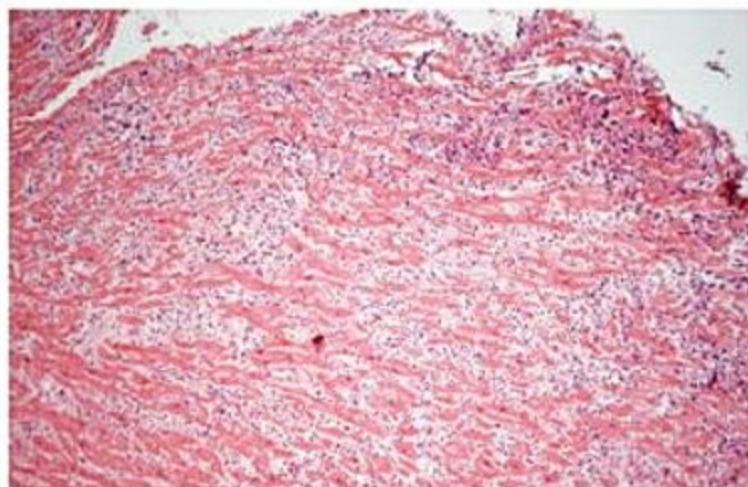



Figura 3. Fotomicrografia de rejeição aguda celular grau 3R, demonstrando intenso infiltrado inflamatório difuso. Acervo Instituto do Coração (InCor-HCFMUSP).

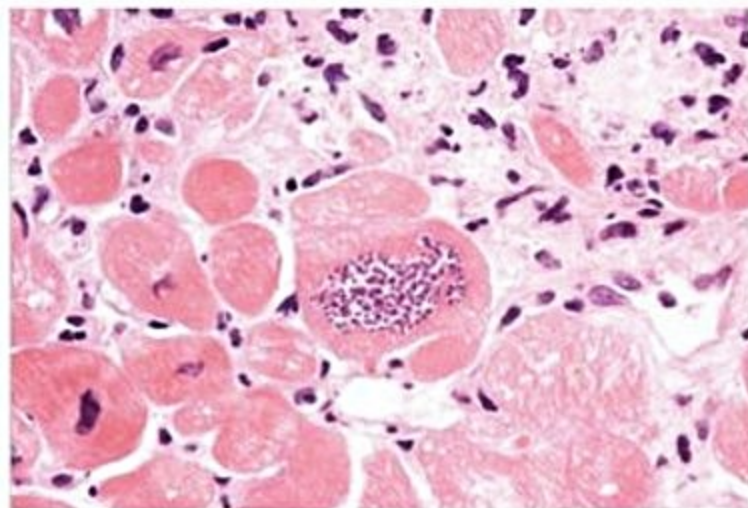



Figura 4. Forma amastigosta de *Trypanosoma cruzi* dentro de célula miocárdica em paciente com reativação de Chagas no miocárdio após transplante cardíaco. Acervo Instituto do Coração (InCor-HCFMUSP).

resultados de reativação de infecção latente ou de novas exposições na comunidade ou no ambiente hospitalar[89]. Infecção latente se refere a microrganismos que residem em estado de supressão no receptor ou em tecido do doador e que, de acordo com a natureza e intensidade da imunossupressão, voltam a se replicar gerando manifestações clínicas da infecção. São exemplos: citomegalovírus, Epstein-Barr vírus, Herpes-simplex e varicella-zoster, *Toxoplasma gondii*, *Strongyloides stercoralis* e *Trypanosoma cruzi*. Merecem atenção especial as situações de *mismatch* doador/receptor (doador com sorologia positiva, receptor com sorologia negativa) para citomegalovírus e toxoplasmose que devem receber profilaxia. Profilaxias para fungo e *Pneumocystis jirovecci* devem ser instituídas[1].

Doença de Chagas

No cenário brasileiro, a miocardiopatia chagásica constitui a terceira causa mais comum de indicação para TC e, por si só, constitui pior prognóstico em pacientes com miocardiopatia se comparada às demais etiologias[90]; além disso, em suas fases avançadas e refratárias ao tratamento clínico otimizado, constitui indicação muito bem estabelecida para TC[91]. Apesar disso, o resultado do TC nesse subgrupo de pacientes é melhor que das outras etiologias, por serem pacientes mais jovens, com menos comorbidades, sem reoperações ou hipertensão pulmonar grave[92].

Por conta da imunossupressão, pode ocorrer a reativação da doença de Chagas; no entanto, como ocorre sob a forma aguda da doença, a resposta ao tratamento antiparasitário com benzonidazol ou alopurinol costuma ser favorável. Como referido anteriormente, estudos nacionais sugerem maior reativação da doença com uso de micofenolato em comparação à azatioprina.

A reativação da infecção pelo *Trypanosoma cruzi* é descrita como variando de 0 a 50%, mas raramente é causa de morte. Seu quadro clínico contempla lesões cutâneas (chagomas), febre, acometimento medular, neurológico e também sinais e sintomas de IC em razão da miocardite que, por sua vez, pode ser silenciosa ou manifestar-se por disfunção ventricular grave e choque cardiogênico. Seu diagnóstico é feito por meio da suspeição clínica pela presença de sinais e sintomas da infecção associada à evidência do parasita seja no sangue, em tecidos (p. ex., ninhos de amastigotas em biópsia endomiocárdica) ou no liquor.

Complicações tardias do transplante cardíaco

A sobrevida média dos pacientes transplantados cardíacos é de 11 anos, atingindo até 13 anos, quando avaliada a sobrevida após o primeiro ano do transplante e as principais causas de óbitos variam de acordo com o tempo pós-transplante. Enquanto nos primeiros 3 anos predominam óbitos por falência do enxerto e infecção, entre 3 e 5 anos, as causas predominantes são neoplasias, doença vascular do enxerto (DVE) e insuficiência renal[1,93].

As principais comorbidades que envolvem os pacientes submetidos ao TC são: hipertensão arterial, dislipidemia, insuficiência renal, diabete, DVE e neoplasias. Ao analisarmos a evolução tardia, ao final de 5 anos, cerca de 92% dos pacientes apresentarão hipertensão arterial, 52% insuficiência renal, 88% dislipidemia, 38% diabete e aproximadamente 30% dos pacientes apresentarão algum grau de DVE, atingindo 50% ao final de 10 anos[2].

Neoplasias

As neoplasias são mais comuns em pacientes submetidos a transplantes quando comparados à população geral e podem afetar 18% dos pacientes após 10 anos de TC. As mais comuns são: neoplasia de pele e doenças linfoproliferativas[2]. As neoplasias também têm impacto na sobrevida dos pacientes após o TC.

O aparecimento das neoplasias está associado a inúmeros fatores: dose e tempo de uso dos imunossupressores[94], fatores genéticos, infecções virais (papilomavírus, Epstein-Barr vírus), idade, sexo, exposição ao sol, entre outros. Existem estudos demonstrando relação do câncer de pele com o nível de imunossupressão, pois o câncer estaria relacionado a baixa contagem de células CD4, responsáveis pela resposta imune que desempenha um papel importante na defesa contra o tumor[95].

Quadro 6. Tratamento de rejeição celular

	Disfunção ventricular	
	Ausente	**Presente**
1R	Sem tratamento adicional, rever esquema imunossupressor	Pesquisar rejeição humoral e doença vascular do enxerto
2R	PO recente: metilprednisolona 0,5-1,0 g IV por 3-5 dias PO tardio: prednisona 1 mg/kg/d VO por 3-5 dias	Metilprednisolona 0,5-1,0 g IV por 3-5 dias + Anticorpo antilinfócito 1,5 mg/kg/d por 5-7 dias Pesquisar rejeição humoral
3R	Metilprednisolona 0,5-1,0 g IV por 3-5 dias; + Anticorpo antilinfócito 1,5 mg/kg/d por 5-7 dias	Metilprednisolona 0,5-1,0 g IV por 3-5 dias + Anticorpo antilinfócito 1,5 mg/kg/d por 5-7 dias; Pesquisar rejeição humoral

Fonte: adaptada de Bacal, 2009[1].

Quadro 7. Classificação de rejeição humoral segundo achados histológicos e imunopatológicos

		Imunopatologia	
		-	+
Histologia	-	pAMR 0 (negativa)	pAMR 1(I+) (suspeita)
	+	pAMR 1 (H+) (suspeita)	pAMR 2 (positiva) pAMR 3 (grave)

pAMR: *pathologic Antibody Mediated Rejection.*
I+: ausência de achados histológicos e presença de achados imunopatológicos – imuno-histoquímica para C4d e/ou CD68 ou imunofluorescência para C4d ou C3d.
H+: ausência de achados imunopatológicos e presença de achados histológicos – células mononucleares ativadas, edema endotelial, hemorragia, edema intersticial e/ou necrose de miócitos.
Fonte: adaptada de Kittleson & Kobashigawa, 2012[47].

Os cânceres de pele e de lábio se apresentam em 40 a 50% dos casos após o transplante. Carcinoma espinocelular pode ser até 65 a 250 vezes mais frequente em relação à população geral e o melanoma pode chegar a 2 a 6 vezes mais comum[37]. Existem recomendações estabelecidas para a prevenção de neoplasia de pele para pacientes após o transplante, sendo elas: reconhecimento precoce das lesões de pele por meio de autoexame, acompanhamento de lesões suspeitas com dermatologista e proteção solar.

As doenças linfoproliferativas podem atingir até 6% dos pacientes após o TC, sendo o principal tipo os linfomas de células B, associados a infecção pelo vírus Epstein-Barr e tratamento imunossupressor[96]. A apresentação clínica das doenças linfoproliferativas após o transplante é frequentemente extranodal e o tempo de aparecimento pode variar de meses até 10 anos de transplante[97]. A doença precoce ocorre geralmente em 1 ano do transplante. Pode envolver um órgão sólido ou um nódulo e responde favoravelmente à diminuição da imunossupressão, enquanto a doença tardia tende a ser disseminada, respondendo menos à diminuição dos imunossupressores e, portanto, tem pior prognóstico.

Os inibidores da mTOR apresentam efeitos antitumoais[98,99], sendo considerada a substituição do esquema imunossupressor padrão por essas drogas quando diagnosticadas neoplasias em pacientes após o TC. A diminuição das doses dos imunossupressores também é indicada nos pacientes com câncer após o transplante.

Doença vascular do enxerto

A DVE está entre as principais causas de morte após o primeiro ano de TC e é o fator de limitação, ao lado das neoplasias, mais importante na sobrevida em longo prazo, sendo sua incidência de 8% no primeiro ano, 30% em 5 anos e 50% em 10 anos[2]. Essa doença, de natureza aterosclerótica, é uma complicação insidiosa, de progressão acelerada, caracterizada por inflamação perivascular per-

RESPOSTA ALOIMUNE
Alorreconhecimento
Ativação células T e expansão clonal
Citotoxicidade mediada por células T-CD8
Produção de anticorpos por células B
Liberação de citocinas pró-inflamatórias
INJÚRIA ALOIMUNE-INDEPENDENTE
Morte cerebral
Preservação do órgão
História do doador
Inflamação vascular
Expressão de citocinas e moléculas MHC II
INFECÇÃO
Infecção por CMV
Liberação de citocinas
Estresse oxidativo
Desregulação da eNOS
Alterações metabólicas
• Dislipidemia
• Hipertensão
• Diabetes
• Obesidade
• Sedentarismo
• Tabagismo
Disfunção endotelial
Disfunção vasomotora, estado pró-trombótico, apoptose, proliferação de células musculares lisas
Aterosclerose do transplante
doença vascular do enxerto

Figura 5. Fisiopatologia da doença vascular do enxerto. Fonte: adaptada de Schmauss D[101].

sistente e hiperplasia intimal e tem manifestações clínicas semelhantes às da doença coronariana, como arritmia, infarto do miocárdio, IC e morte súbita, e apresenta tratamento clínico limitado, sendo o retransplante a única opção terapêutica definitiva. Na apresentação clínica, a angina pectoris está raramente presente, mas apesar da sintomatologia discreta, ela apresenta todas as complicações clássicas da doença coronariana.

A patogênese é controversa e provavelmente multifatorial, sendo considerados como fatores de risco a idade do doador, presença de anticorpos anti-HLA, infecção por citomegalovírus, dislipidemias, hipertensão arterial sistêmica, diabete melito, obesidade e tabagismo. A perda de um endotélio intacto e funcionante, combinada com o ataque imunológico crônico, pode ser a deflagradora que resulta na migração e proliferação de células musculares lisas[100].

O diagnóstico precoce da DVE é limitado pela escassez de sintomas clínicos de isquemia no enxerto denervado, pela baixa sensibilidade da cineangiocoronariografia, que frequentemente subestima a gravidade e a extensão da doença, pelo envolvimento de pequenos vasos intramiocárdicos e pela ocorrência de alterações coronarianas funcionais independentes das mudanças morfológicas[101]. O diagnóstico da DVE é, portanto, sempre um desafio clínico. Geralmente silenciosa pela denervação do enxerto, o infarto agudo do miocárdio e a morte súbita podem ser sua primeira manifestação, bem como o desenvolvimento e aparecimento de sinais e sintomas de IC[102].

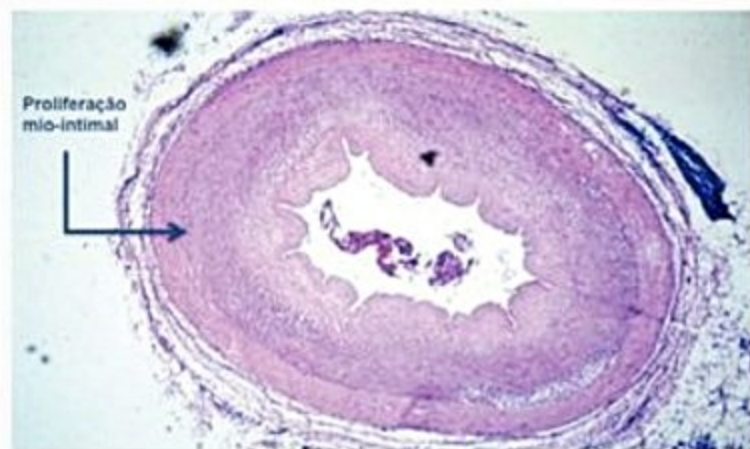



Figura 6. Aspecto histológico da proliferação intimal concêntrica da doença vascular do enxerto. Fotomicrografia – acervo do Instituto do Coração (InCor-HCFMUSP).

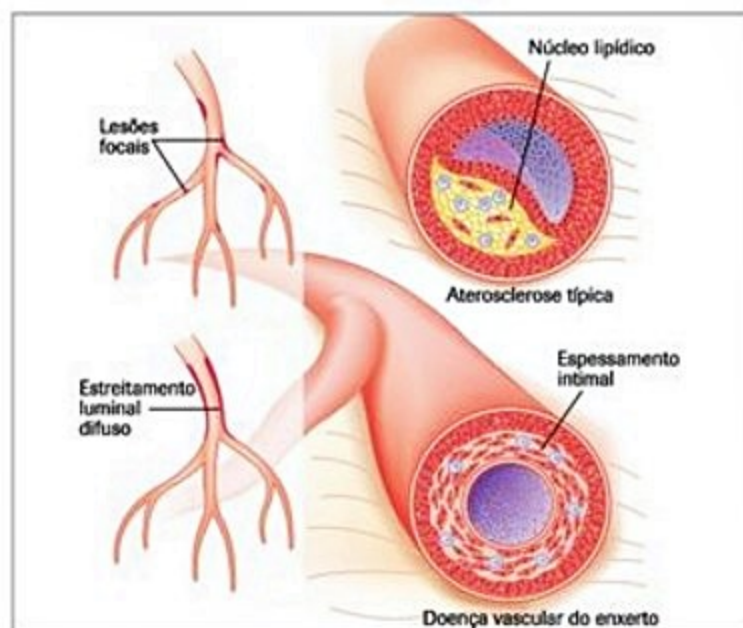



Figura 7. Ilustração do acometimento vascular na aterosclerose típica e na doença vascular do enxerto. Adaptada de Avery RK, et al. New Engl J Medicine 2003;349(9):829-30.

A cineangiocoronariografia é ainda o padrão de diagnóstico de DVE na maioria dos centros transplantadores, apesar de sua baixa sensibilidade, e a detecção angiográfica de estenose coronariana epicárdica significativa implica mau prognóstico. Entre os métodos diagnósticos não invasivos, o ecocardiograma de estresse com dobutamina tem sido utilizado tanto para o diagnóstico como para predizer eventos cardiovasculares no acompanhamento tardio, tendo um elevado valor preditivo negativo[103].

O ultrassom intravascular é a ferramenta mais sensível para o diagnóstico de DVE. Permite uma visão reprodutível tanto do diâmetro luminal real quanto da aparência e espessura das camadas íntima e média[104]. Já se demonstrou que progressão da espessura intimal máxima $\geq$ 0,5 mm no primeiro ano (mudança do basal para 1 ano) após o transplante parece ser um marcador confiável para mortalidade subsequente, eventos cardiovasculares maiores não fatais e o desenvolvimento de DVE angiográfica até 5 anos após o transplante. Uma vez instalada, por seu caráter obliterativo difuso, o tratamento da DVE permanece muito limitado e com pouco impacto.

Após o transplante, a prevenção primária deve incluir otimização da terapêutica imunossupressora, o controle

Quadro 8. Comparação entre aterosclerose e doença vascular do enxerto

Características	Aterosclerose	Doença vascular do enxerto
Distribuição	Excêntrica focal	Concêntrica difusa
Lípides	Mais proeminentes	Menos proeminentes
Infiltrado celular	Variável	Presente
Depósito de cálcio	Comum	Raro
Lâmina elástica	Destruída	Preservada
Inflamação	Menor	Maior
Vasos secundários	Ocasionais	Gravemente afetados

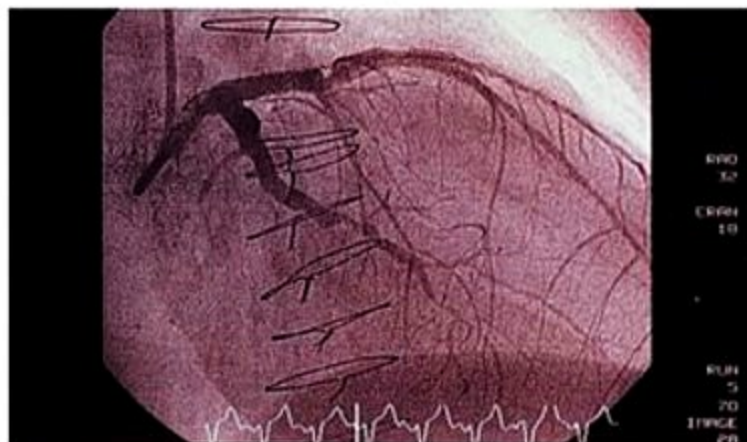



Figura 8. Cineangiocoronariografia demonstrando padrão de acometimento difuso e de predomínio distal grave da doença vascular do enxerto em paciente pós-transplante cardíaco.

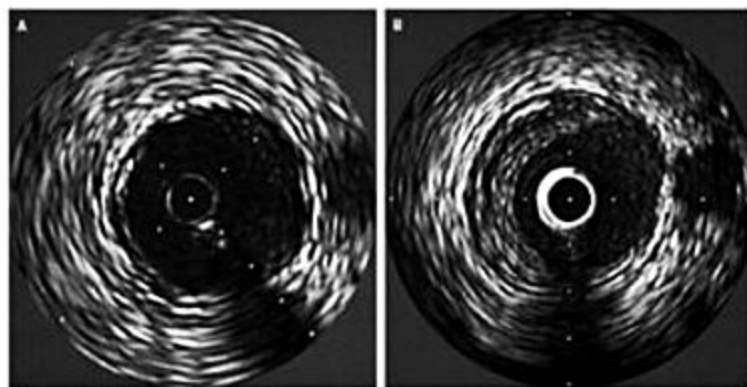



Figura 9. Os painéis A e B ilustram o ultrassom intravascular (UIV) do mesmo paciente: basal (painel A) com espessamento intimal de 0,3 mm e após 12 meses (painel B) com espessamento de 1,1 mm. Adaptado de Eisen JH et al.[59]

rigoroso dos fatores de risco cardiovasculares comuns – hipertensão, diabete, obesidade, tabagismo, sedentarismo – e estratégias para prevenção da infecção pelo citomegalovírus[1]. Preconiza-se o uso de estatina e diltiazem já no transplante inicial como estratégias para redução de incidência e progressão de DVE[105,106]. Os inibidores da mTOR, por conta do potente efeito antiproliferativo, inclusive de células musculares lisas, demonstraram em estudos randomizados redução na incidência e evolução da DVE pós-TC e têm sido preconizados quando se estabelece o diagnóstico[1,51,52,59]. O uso de antiagregante é feito de forma empírica com o diagnóstico de DVE[1]. As estratégias de revascularização (cirúrgica ou percutânea) são limitadas em razão do padrão difuso de acometimento da doença, com predomínio distal. O retransplante é o único tratamento definitivo para a DVE; no entanto, a sobrevida é menor se comparada ao primeiro transplante[107].

Resultados e limitações do transplante cardíaco no Brasil e no mundo

Apesar de a miocardiopatia isquêmica ser a etiologia mais frequente de IC, a miocardiopatia dilatada é a principal indicação de TC tanto no Brasil[1] quanto no mundo[2], por apresentar uma menor incidência de comorbidades em comparação à miocardiopatia isquêmica. Como referido anteriormente, a miocardiopatia chagásica apresenta papel de destaque, sendo a terceira causa de TC nacionalmente, com os melhores resultados[108].

Em relação ao doador, a morte encefálica e suas alterações neuro-hormonais e hemodinâmicas sabidamente impactam o número e o resultado dos transplantes de órgãos sólidos, porém esse aspecto é ainda mais expressivo no TC[109]. Situações comuns relacionadas à morte encefálica, como necessidade de doses elevadas de vasopressores e hipernatremia, tempo de isquemia prolongado nas captações à distância (acima de 4 horas) inviabilizam ou proporcionam um pior resultado de forma evidente. No Brasil, apesar de um perfil de doadores mais jovens, com poucas comorbidades e diagnóstico de morte encefálica em grade número secundária a trauma[3], a efetivação da doação é limitada, em especial pelas condições desses doadores; além disso, para os doadores mais velhos, a indisponibilidade de ecocardiograma e cineangiocoronariografia para a avaliação amplifica a inviabilização de potenciais doadores. No mundo, apesar de um melhor aproveitamento dos doadores, mesmo com um perfil de idade mais avançada e com mais comorbidades, o número de TC encontra-se estacionado, por conta da escassez inerente. Nesse contexto, a utilização de dispositivos de assistência circulatória para manutenção do receptor até a realização do transplante tem sido cada vez maior. Segundo o registro mais recente da ISHLT[2], quase 40% dos TC realizados estavam com algum dispositivo de assistência circulatória mecânica, sendo o balão intra-aórtico em apenas 6% dos casos, e 56% dos pacientes em condição ambulatorial. No Brasil, mais da metade dos pacientes encontra-se em situação de prioridade para o TC, e o balão intra-aórtico é o dispositivo de assistência circulatória utilizado na grande maioria dos casos, muitas vezes por meses, em razão do alto custo dos dispositivos mais avançados utilizados, sobretudo na Europa e EUA. Por conta da gravidade dos pacientes, aliada à indisponibilidade dos dispositivos de assistência circulatória mais adequados, e número reduzido de doadores efetivos, a mortalidade em fila no Brasil se mantém elevada.

Apesar de uma maior mortalidade precoce (primeiro ano) em comparação aos dados da ISHLT[2,3] (81% × 68,7%), ao final de 10 anos, os resultados no Brasil são semelhantes (aproximadamente 50%), sugerindo que a combinação de doadores marginais e receptores mais graves e com limitação de acesso aos dispositivos de assistência circulatória mais adequados é impactante sobre a mortalidade precoce.

Muitas são as dificuldades para realização do TC tanto no Brasil quanto no mundo, envolvendo em especial aspectos dos doadores e receptores. Enquanto nos países desenvolvidos já se atingiu o ápice de viabilização de doadores e vemos um uso cada vez maior de dispositivos de assistência circulatória, no Brasil existe um grande potencial tanto no aumento de doadores efetivos quanto na utilização de dispositivos de assistência circulatória, o que

poderia impactar positivamente o número e os resultados do TC.

Considerações finais

O TC é a abordagem cirúrgica definitiva padrão-ouro no tratamento da insuficiência cardíaca refratária. No entanto, a escassez de doadores limita a realização de um maior número de transplantes cardíacos, situação em que vem aumentando a utilização de dispositivos de assistência circulatória mecânica. Com indicações e contraindicações bem estabelecidas, bem como diagnóstico e tratamento de rejeição, por meio de protocolos definidos de imunossupressão, os resultados do transplante cardíaco são muito favoráveis. Entre as complicações precoces que podem impactar a sobrevida destacamos a falência primária do enxerto, disfunção do VD, rejeição e infecções. Já as complicações tardias mais impactantes incluem a doença vascular do enxerto e as neoplasias. Apesar das dificuldades para realização do transplante cardíaco, em especial, pela escassez de doadores e elevada mortalidade em fila de espera, no Brasil, existe um grande potencial tanto no aumento de doadores efetivos quanto na utilização de dispositivos de assistência circulatória, o que pode vir a impactar positivamente o número e os resultados do transplante cardíaco.

Referências bibliográficas

1. Bacal F, Souza-Neto JD, Fiorelli AI, Mejia J, Marcondes-Braga FG, Mangini S, et al. II Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. Arq Bras Cardiol. 2009;94(1 supl.1):e16-e73.
2. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report – 2014; focus theme: retransplantation. J Heart Lung Transplant. 2014;33(10):996-1008.
3. Associação Brasileira de Transplantes de Órgão. Registro Brasileiro de Transplantes. [Internet]. Brasil; Ano XX, nº4; 2014. Disponível em: <http://www.abto.org.br>.
4. International Registry on Organ Donation and Transplantation. [Internet]. Disponível em: <http://www.irodat.org>.
5. Myers J, Gullestad L, Vagelos R, Do D, Bellin D, Ross H, Fowler MB. Clinical, hemodyanamic and cardiopulmonary exercise test determinants of survival in patients referred for evaluation of heart failure. Ann Intern Med. 1998;129:286-93.
6. Chomsky DB, Lang CC, Rayos GH, Shyr Y, Yeoh TK, Pierson RN 3rd, et al. Hemodynamic exercise testing. A valuable tool in the selection of cardiac transplantation candidates. Circulation. 1996;94:3176-83.
7. Murali S, Uretsky BF, Reddy PS, et al. The use of transpulmonary pressure gradient in the selection of cardiac transplantation candidates. J Am Coll Cardiol. 1998;11:45.
8. ACCF/AHA/ACP/HFSA/ISHLT 2010 Clinical competence statement on management of patients with advanced heart failure and cardiac transplant. J Am Coll Cardiol. 2010;56(5):424-53.
9. Chang P, Longenecker J, Wang N, Baughman K, Conte J, Hare J, et al. Mild vs severe pulmonary hypertension before heart transplantation: different effects on posttransplantation pulmonary hypertension and mortality. J Heart Lung Transplant. 2005;24(8):998-1007.
10. Craig M, Pereira N. Right heart catheterization and risk stratification in advanced heart failure. Curr Heart Fail Rep. 2006;3(3):143-52.
11. Drakos S, Kfoury A, Gilbert E, Horne B, Long J, Stringham J, et al. Effect of reversible pulmonary hypertension on outcomes after heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2007;26(4):319-23.
12. Gude E, Simonsen S, Geiran OR, Fiane AE, Gullestad L, Arora S, et al. Pulmonary hypertension in heart transplantation: discrepant prognostic impact of preoperative compared with 1-year post-operative right heart hemodynamics. J Heart Lung Transplant. 2010 Feb;29(2):216-23.
13. Mikus E, Stepanenko A, Krabatsch T, Loforte A, Dandel M, Lehmkuhl HB, Hetzer R, Potapov EV. Reversibility of fixed pulmonary hypertension in left ventricular assist device support recipients. Eur J Cardiothorac Surg. 2011 Oct;40(4):971-7.
14. Smith J, Danskine A, Laylor R, Rose M, Yacoub M. The effect of panel reactive antibodies and the donor specific crossmatch on graft survival after heart and heart-lung transplantation. Transpl Immunol. 1993;1(1):60-5.
15. Loh E, Bergin J, Couper G, Mudge GJ. Role of panel-reactive antibody cross-reactivity in predicting survival after orthotopic heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 1994;13(2):194-201.
16. Morris AA, Cole RT, Veledar E, Bellam N, Laskar SR, Smith AL, et al. Influence of race/ethnic differences in pre-transplantation panel reactive antibody on outcomes in heart transplant recipients. J Am Coll Cardiol. 2013 Dec 17;62(24):2308-15.
17. Zangwill S, Ellis T, Zlotocha J, Jaquiss R, Tweddell J, Mussatto K, et al. The virtual crossmatch – a screening tool for sensitized pediatric heart transplant recipients. Pediatr Transplant. 2006;10(1):38-41.
18. Vaidya S. Clinical importance of anti-human leukocyte antigen-specific antibody concentration in performing calculated panel reactive antibody and virtual crossmatches. Transplantation. 2008;85(7):1046-50.
19. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber P, Parameshwar J. Listing Criteria for Heart Transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Care of Cardiac Transplant Candidates. J Heart Lung Transplant. 2006;25:1024-42.
20. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. Arq Bras Cardiol. 2009;93(1 supl.1):1-71.
21. Paterna S, Gaspare P, Fasullo S, Sarullo FM, Di Pasquale P. Normal-sodium diet compared with low-sodium diet in compensated congestive heart failure: is sodium an old enemy or a new friend? Clin Sci (Lond). 2008;114(3):221-30.
22. Pereira AAM, Rosa JT, Haddad N. Adaptação psicológica, fatores de risco e probabilidade de sobrevida em transplante cardíaco. In: Mudanças – Psicologia da Saúde. 2002;10:41-61.
23. Shumway N, Lower R, Stofer R. Transplantation of the heart. Adv Surg. 1966;2:265-84.
24. Chaccur P, Dinkhuysen J, Nina V, Abdulmassih C, Arnoni A, Souza L, et al. Transplante cardíaco ortotópico pela técnica bicaval. Rev Bras Cir Cardiovasc. 1997;12(2):145-52.
25. Sievers HH, Weyand M, Kraatz EG, Bernhard A. An alternative technique for orthotopic cardiac transplantation, with preservation of the normal anatomy of the right atrium. Thorac Cardiovasc Surg. 1991;39(2):70-2.
26. Forni A, Faggian G, Chiominto B, Perini G, Bertolini P, Zanini M, et al. Avoidance of atrioventricular valve incompetence following orthotopic heart transplantation using direct bicaval anastomosis. Transplant Proc. 1995;27(6):3478-82.
27. Aziz T, Burgess M, Khafagy R, Wynn Hann A, Campbell C, Rahman A, et al. Bicaval and standard techniques in orthotopic heart transplantation: medium-term experience in cardiac performance and survival. J Thorac Cardiovasc Surg. 1999;118(1):115-22.
28. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2010;29(8):914-56.
29. Opelz G, Döhler B, Laux G. Long-term prospective study of steroid withdrawal in kidney and heart transplant recipients. Am J Transplant. 2005(5):720-8.
30. Crespo-Leiro MG. Calcineurin-inhibitors in heart transplantation. Transplant Proc. 2005;37:4018-20.
31. Taylor DO, Barr ML, Radovancevic B, Renlund DG, Mentzer Jr RM, Smart FW, et al. A randomized, multicenter comparison of tacrolimus and cyclosporine immunosuppressive regimens in cardiac transplantation: decreased hyperlipidemia and hypertension with tacrolimus. J Heart Lung Transplant. 1999;18:336-45.
32. Reichart B, Meiser B, Viganò M, Rinaldi M, Yacoub M, Banner NR, et al. European multicenter tacrolimus heart pilot study: three year follow-up. J Heart Lung Transplant. 2001;20:249-50.
33. Guethoff S, Meiser BM, Groetzner J, Eifert S, Grinninger C, Ueberfuhr P, et al. Ten-year results of a randomized trial comparing tacrolimus versus cyclosporine a in combination with mycophenolate mofetil after heart transplantation. Transplantation. 2013;95(4):629-34.
34. Kobashigawa JA, Miller LW, Russell SD, Ewald GA, Zucker MJ, Goldberg LR, et al. Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs. cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report. Am J Transplant. 2006;6:1243-5.
35. Grimm M, Rinaldi M, Yonan NA, Arpesella G, Arizón Del Prado JM, Pulpón LA, et al. Superior prevention of acute rejection by tacrolimus vs. cyclosporine in heart transplant recipients--a large European trial. Am J Transplant. 2006;6:1387-97.
36. Mentz RM Jr, Jahania MS, Lasley RD. Tacrolimus as a rescue immunosuppressant after heart and lung transplantation. The US multicenter FK506 Study group. Transplantation. 1998;65:109-13.
37. Kobashigawa JA, Meiser BM. Review of major clinical trials with mycophenolate mofetil in cardiac transplantation. Transplantation. 2005;80:S235-S243.
38. Kobashigawa JA, Renlund DG, Gerosa G, Almenar L, Eisen HJ, Keogh AM, et al. Similar efficacy and safety of enteric-coated Mycophenolate Sodium (EC-MPS, Myfortic) compared With Mycophenolate Mofetil (MMF) in de novo heart transplant recipients: results of a 12-Month, single-blind, randomized, parallel-group, multicenter study. J Heart Lung Transplant. 2006;25:935-41.
39. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. Clin Pharmacokinet. 2007;46:13-58.
40. Figurski MJ, Pawiski T, Goldberg LR, DeNofrio D, Nawrocki A, Taylor DO, et al. Pharmacokinetic monitoring of mycophenolic acid in heart transplant patients:

correlation the side-effects and rejections with pharmacokinetic parameters. Ann Transplant. 2012;17(1):68-78.
41. Tett SE, Saint-Marcoux F, Staatz CE, Brunet M, Vinks AA, Miura M, et al. Mycophenolate, clinical pharmacokinetics, formulations, and methods for assessing drug exposure. Transplant Rev (Orlando). 2011;25(2):47-57.
42. Kobashigawa J, Miller L, Renlund D, Mentzer R, Alderman E, Bourge R, et al. A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. Transplantation. 1998;66:507-15.
43. Hosenpud JD, Bennett LE. Mycophenolate mofetil versus azathioprine in patients surviving the initial cardiac transplant hospitalization: an analysis of the Joint UNOS/ISHLT Thoracic Registry. Transplantation. 2001;74:1662-5.
44. Keogh A. Long-term benefits of mycophenolate mofetil after heart transplantation. Transplantation. 2005;79:S45-S46.
45. O'Neill JO, Edwards LB, Taylor DO. Mycophenolate mofetil and risk of developing malignancy after orthotopic heart transplantation: analysis of the transplant registry of the ISHLT. J Heart Lung Transplant. 2006;25:1186-91.
46. Eisen HJ, Kobashigawa JA, Keogh A, Bourge R, Renlund D, Mentzer R. Three-year results of a randomized, double-blind, controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in cardiac transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2005;24:517-525.
47. Bacal F, Silva CP, Bocchi EA, Pires PV, Moreira LF, Issa VS, et al. Mycophenolate mofetil increased Chagas' disease reactivation in heart transplanted patients: comparison between two different protocols. Am J Transplant. 2005;5:2017-21.
48. Bestetti RB, Souza TR, Lima MF, Theodoropoulos TAD. Effects of a mycophenolate mofetil-based immunosuppressive regimen in Chagas' heart transplant recipients. Transplantation. 2007;84:441-2.
49. Raichlin E, Kushwaha SS. Proliferation signal inhibitors and cardiac allograft vasculopathy. Curr Opin Organ Transplant. 2008;13:543-50.
50. Bocchi EA, Ahualli L, Amuchastegui M, Boullon F, Cerutti B, Colque R, et al. Recommendations for use of everolimus after heart transplantation: results from a Latin-American consensus meeting. Transplan Proc. 2006;38:937-42.
51. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa JA, Mancini D, Valantine-von Kaeppler HA, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. N Engl J Med. 2003;349:847-58.
52. Keogh A, Richardson M, Ruygrok P, Spratt B, Galbraith A, O'Driscoll G, et al. Sirolimus in de novo heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years: a randomized clinical trial. Circulation. 2004; 110:2694-2700.
53. Mancini D, Pinney S, Burkhoff D, LaManca J, Itescu S, Burke E, et al. Use of rapamycin slows progression of cardiac transplantation vasculopathy. Circulation. 2003;108:48-53.
54. Gustafsson F, Ross HJ. Proliferation signal inhibitors in cardiac transplantation. Curr Opin Cardiol. 2007;22:111-6.
55. Chapman R, Valantine H, Albanell J, Arns WA, Campistol JM, Eisen H, et al. Proliferation signal inhibitors in transplantation: questions at the cutting edge of everolimus therapy. Transplant Proc. 2007;39:2937-50.
56. Zuckerman A, Aliabadi AZ. Calcineurin-inhibitor minimization protocols in heart transplantation. Tranplant Int. 2009;22:78-89.
57. Zakliczynski M, Nozynski J, Kocher A, Lizak MK, Zakliczynska H, Przybylski R, et al. Surgical wound-healing complications in heart transplant recipients treated with rapamycin. Wound Rep Reg. 2007;15:316-21.
58. Rothenburger M, Zuckermann A, Bara C, Hummel M, Strüber M, Hirt S. Recommendations for the use of everolimus (certican) in heart transplantation: results from the second German-Austrian certican consensus conference. J Heart Lung Transplant. 2007;26:305-11.
59. Eisen HJ, Kobashigawa J, Starling RC, Pauly DF, Kfoury A, Ross H, et al. Everolimus versus mycophenolate mofetil in heart transplantation: a randomized, multicenter trial. Am J Transplant. 2013;13(5):1203-16.
60. Kobashigawa JA, Pauly DF, Starling RC, Eisen H, Ross H, Wang SS, et al.; A2310 IVUS Substudy Investigators. Cardiac allograft vasculopathy by intravascular ultrasound in heart transplant patients: substudy from the Everolimus versus mycophenolate mofetil randomized, multicenter trial. JACC Heart Fail. 2013 Oct;1(5):389-99.
61. Andreassen AK, Andersson B, Gustafsson F, Eiskjaer H, Radegran G, Gude E, et al.; SCHEDULE Investigators. Everolimus initiation and early calcineurin inhibitor withdrawal in heart transplant recipients: a randomized trial. Am J Transplant. 2014 Aug;14(8):1828-38.
62. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. Nat Med. 2000;6:1399-402.
63. Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Krobot K, et al. Simvastatin initiated early after heart transplantation: 8-year prospective experience. Circulation. 2003;107:93-7.
64. Kobashigawa JA, Moriguchi JD, Laks H, Wener L, Hage A, Hamilton MA, et al. Ten-year follow-up of a randomized trial of pravastatin in heart transplant patients. J Heart Lung Transplant. 2005;24:1736-40.
65. Som R, Morris PJ, Knight SR. Graft vessel disease following heart transplantation: a systematic review of the role of statin therapy. World J Surg. 2014; 38(9):2324-34.
66. Uber P, Mehra M. Induction therapy in heart transplantation: is there a role? J Heart Lung Transpl. 2007;26(3):205-9.
67. Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, Leprince P, Esmailian F, Luu M, et al; Consensus Conference participants. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant. 2014 Apr;33(4):327-40.
68. Mihaljevic T, Jarrett CM, Gonzalez-Stawinski G, Smedira NG, Nowicki ER, Thuita L, et al. Mechanical circulatory support after heart transplantation. Eur J Cardiothorac Surg. 2012 Jan;41(1):200-6.
69. Russo MJ, Iribarne A, Hong KN, Ramlawi B, Chen JM, Takayama H, et al. Factors associated with primary graft failure after heart transplantation. Transplantation. 2010 Aug 27;90(4):444-50.
70. Cosío Carmena MD, Gómez Bueno M, Almenar L, Delgado JF, Arizón JM, González Vilchez F, et al. Primary graft failure after heart transplantation: characteristics in a contemporary cohort and performance of the RADIAL risk score. J Heart Lung Transplant. 2013 Dec;32(12):1187-95.
71. Lehmann S, Uhlemann M, Etz CD, Garbade J, Schroeter T, Borger M, et al. Extracorporeal membrane oxygenation: experience in acute graft failure after heart transplantation. Clin Transplant. 2014 Jul;28(7):789-96.
72. Urban M, Szarszoi O, Pirk J, Netuka I. What is the optimal mode of mechanical support in transplanted patients with acute graft failure? Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2013 Apr;16(4):517-9.
73. Ibrahim M, Hendry P, Masters R, Rubens F, Lam BK, Ruel M, et al. Management of acute severe perioperative failure of cardiac allografts: a single-centre experience with a review of the literature. Can J Cardiol. 2007 Apr;23(5):363-7.
74. Saito A, Novick RJ, Kiaii B, McKenzie FN, Quantz M, Pflugfelder P, et al. Early and late outcomes after cardiac retransplantation. Can J Surg. 2013 Feb;56(1):21-6.
75. Stobierska-Dzierzek B, Awad H, Michler RE. The evolving management of acute right-sided heart failure in cardiac transplant recipients. J Am Coll Cardiol. 2001 Oct;38(4):923-31.
76. Simon MA. Assessment and treatment of right ventricular failure. Nat Ver Cardiol. 2013 Apr;10(4):204-18.
77. Lahm T, McCaslin CA, Wozniak TC, Ghumman W, Fadl YY, Obeidat OS, et al. Medical and surgical treatment of acute right ventricular failure. J Am Coll Cardiol. 2010 Oct 26;56(18):1435-46.
78. Ardehali A, Hughes K, Sadeghi A, Esmailian F, Marelli D, Moriguchi J, et al. Inhaled nitric oxide for pulmonary hypertension after heart transplantation. Transplantation. 2001 Aug 27;72(4):638-41.
79. Cheung AW, White CW, Davis MK, Freed DH. Short-term mechanical circulatory support for recovery from acute right ventricular failure: Clinical outcomes. J Heart Lung Transplant. 2014 Aug;33(8):794-9.
80. Kapur NK, Paruchuri V, Jagannathan A, Steinberg D, Chakrabarti AK, Pinto D, et al. Mechanical circulatory support for right ventricular failure. JACC Heart Fail. 2013 Apr;1(2):127-34.
81. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. J Heart Lung Transplant. 2005;24:1710-20.
82. Berry GJ, Burke MM, Andersen C, Bruneval P, Fedrigo M, Fishbein MC, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2013;32(12):1147-62.
83. Wu GW, Kobashigawa JA, Fishbein MC, Patel JK, Kittleson MM, Reed EF, et al. Asymptomatic antibody-mediated rejection after heart transplantation predicts poor outcomes. J Heart Lung Transplant. 2009;28(5):417-22.
84. Kfoury AG, Hammond ME, Snow GL, Drakos SG, Stehlik J, Fisher PW, et al. Cardiovascular mortality among heart transplant recipients with asymptomatic antibody-mediated or stable mixed cellular and antibody-mediated rejection. J Heart Lung Transplant. 2009;28(8):781-4.
85. Kfoury AG, Snow GL, Budge D, Alharethi RA, Stehlik J, Everitt MD, et al. A longitudinal study of the course of asymptomatic antibody-mediated rejection in heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2012;31(1):46-51.
86. Kobashigawa J, Crespo-Leiro MG, Ensminger SM, Reichenspurner H, Angelini A, Berry G, et al. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation. J Heart Lung Transplant. 2011;30(3):252-69.
87. Kittleson MM, Kobashigawa JA. Antibody-mediated rejection. Curr Opin Organ Transplant. 2012;17(5):551-57.
88. O'Shea DT, Humar A. Life-threatening infection in transplant recipients. Crit Care Clin. 2013 Oct;29(4):953-73.
89. Fishman JA. Infectionin solid-organ transplant recipientes. N Engl J Med 2007;357:2601.
90. Freitas HF, Chizzola PR, Paes AT, Lima AC, Mansur AJ. Risk stratification in a Brazilian hospital-based cohort of 1220 outpatients with heart failure: role of Chagas' heart disease. Int J Cardiol. 2005;102(2):239-47.
91. Andrade JP, Marin-Neto JA, Paola AA, Vilas-Boas F, Oliveira GM, Bacal F, et al. I Diretriz Latino Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. Arq Bras Cardiol. 2011;97(2 supl.1):1-48.
92. Bestetti RB, Theodoropoulos TA. A systematic review of studies on heart transplantation for patients with end-stage Chagas' heart disease. J Card Fail. 2009;15(3):249-55.
93. Kittleson MM, Kobashigawa JA. Long-term care of the heart transplant recipient. Curr Opin Organ Transplant. 2014;19(5):515-24.
94. Fuchs U, Klein S, Zittermann A, Ensminger SM, Schulz U, Gummert JF. Incidence of malignant neoplasia after heart transplantation: a comparison between cyclosporine and tacrolimus. Ann Transplant. 2014;19:300-4.
95. Lopez MM, Valenzuela JE, Alvarez FC, López-Alvarez MR, Cecilia GS, Paricio PP. Long-term problems related to immunossupression. Transplant Immunol. 2006;17(1):31-5.

96. Haldas J, Wang W, Lazarchick J. Post-transplant lymphoproliferative disorders: T-cell lymphoma following cardiac transplant. Leuk Lymphoma. 2002;43(2):447-50.
97. Van Gorp J, Doornewaard H, Verdonck LF, Klöpping C, Vos PF, van den Tweel JG. Posttransplant T-cell lymphoma. Report of three cases and a review of the literature. Cancer. 1994;73(12):3064-72.
98. Amato R, Jac J, Giessinger S, Saxena S, Willis J. A phase 2 study with a daily regimen of the oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in patients with metastatic clear cell renal cell cancer. Cancer. 2009;115(11):2438-46.
99. Heuer M, Benkö T, Cicinnati V, Kaiser G, Sotiropoulos G, Baba H, et al. Effect of low-dose rapamycin on tumor growth in two human hepatocellular cancer cell lines. Transplant Proc. 2009;41(1):359-65.
100. Ewel CH, Foegh ML. Chronic graft rejection: accelerated transplant arteriosclerosis. Immunological Reviews. 1993;134:21-31.
101. Schmauss D, Weis M. Cardiac allograft vasculopathy. Recent developments. Circulation. 2008;117(16):2131-41.
102. Calé R, Rebocho MJ, Aguiar C, Almeida M, Queiroz E Melo J, Silva JA. Diagnóstico, prevenção e tratamento da doença vascular do aloenxerto. Rev Port Cardiol. 2012;31(11):721-30.
103. Bacal F, Moreira L, Souza G, Rodrigues AC, Fiorelli A, Stolf N, et al. Dobutamine stress echocardiography predicts cardiac events or death in asymptomatic patients long-term after heart transplantation: 4-year prospective evaluation. J Heart Lung Transplant. 2004;23(11):1238-44.
104. Kobashigawa JA, Tobis JM, Starling RC, Tuzcu EM, Smith AL, Valantine HA, et al. Multicenter intravascular ultrasound validation study among heart transplant recipients. J Am Coll Cardiol. 2005;45(9):1532-7.
105. Kobashigawa J, Katznelson S, Laks H, Johnson J, Yeatman L, Wang X, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. N Engl J Med. 1995;333(10):621-7.
106. Schroeder J, Gao S, Alderman E, Hunt S, Johnstone I, Boothroyd D, et al. A preliminary study of diltiazem in the prevention of coronary artery disease in heart-transplant recipients. N Engl J Med. 1993;328 (3):164-70.
107. Srivastava R, Keck BM, Bennett LE, Hosenpud JD. The results of cardiac retransplantation: an analysis of The Joint International Society for Heart and Lung Transplantation / United Network for Organ Sharing Thoracic Registry. Transplantation. 2000;70(4):606-12.
108. Bocchi EA, Fiorelli A. The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by Trypanosoma cruzi. First Guidelines Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. Ann Thorac Surg. 2001;71(6):1833-8.
109. Westphal GA, Caldeira Filho M, Fiorelli A, Vieira KD, Zaclikevis V, Bartz M, et al. Guidelines for maintenance of adult patients with brain death and potential for multiple organ donations: the Task Force of the Brazilian Association of Intensive Medicine the Brazilian Association of Organs Transplantation, and the Transplantation Center of Santa Catarina. Transplant Proc. 2012;44(8):2260-7.

Interação Cárdio-Oncológica 25

Marilia Harumi Higuchi dos Santos
Roberto Kalil Filho

SUMÁRIO

Introdução

As doenças cardiovasculares e o câncer são as causas líderes de morte no mundo[1]. Nas últimas décadas, houve grande avanço nas taxas de cura de vários cânceres, com amplo aumento na taxa de sobreviventes[2]. Como resultado, um crescente número de pacientes é hoje acompanhado não apenas por oncologistas e hematologistas, mas também por cardiologistas e clínicos. As complicações cardiovasculares são comumente encontradas nesses pacientes e têm profundo impacto em morbidade e mortalidade, sendo seu reconhecimento fundamental para o cuidado de pacientes com câncer[3,4].

Soma-se a isso o crescente número de pacientes portadores de doenças cardíacas que têm novo diagnóstico de câncer, com necessidade de terapêuticas potencialmente cardiotóxicas. Nesse cenário, existe a necessidade de ampla cooperação entre as especialidades da cardiologia e oncologia para o tratamento otimizado desses pacientes. O campo da cárdio-oncologia está se desenvolvendo para promover uma abordagem médica integrada a essa população de pacientes.

Cardiotoxicidade

A terapêutica oncológica pode ocasionar um amplo espectro de toxicidades cardíacas, incluindo arritmias, isquemia miocárdica, doença arterial coronária, hipertensão e disfunção miocárdica[2]. A cardiotoxicidade relacionada ao tratamento oncológico decorre da interação entre fatores de risco cardiovasculares próprios do indivíduo (como extremos de idade, hipertensão, tabagismo, diabete, entre outros) e fatores agressores cardíacos relacionados ao tratamento antitumoral (Tabela 1).

Considerando o espectro de efeitos cardiovasculares, existem agentes que afetam primariamente a função cardíaca[2] (p. ex., antraciclinas e trastuzumabe), função vascular (p. ex., 5-fluouracila e capecitabina) ou ambos (p. ex., bevacizumabe e sunitinibe). A radiação também pode afetar o coração de forma espectral, levando a injurias ao miocárdio, pericárdio, válvulas e artérias coronárias[4].

Classicamente, a toxicidade cardíaca é dividida de acordo com a presença ou não de alterações estruturais. Dessa forma, temos a cardiotoxicidade tipo I e tipo II[5]. Alguns autores consideram a presença de cardiotoxicidade quando existe redução de fração de ejeção.

Cardiotoxicidade induzida por quimioterapia tipo I

Nesse tipo de cardiotoxicidade, existe injúria ao miócito, sendo a injúria por antraciclina o protótipo dessa cardiotoxicidade. Considerando a ocorrência de injúria estrutural, esse tipo de cardiotoxicidade sempre foi considerada irreversível[6]. É importante ressaltar que a car-

Tabela 1. Agentes quimioterápicos mais utilizados com potencial cardiotóxico

Classe – agente		Incidência de cardiomiopatia	Outros tipos de toxicidade cardiovascular	Utilização na terapêutica oncológica
Antraciclinas	Doxorrubicina	3-26%	Miopericardite, arritmias	LMA, LLC, sarcoma, câncer de tireoide, câncer de mama, LH
	Epirrubicina	0,9-3,3%	Arritmias, embolia arterial	Câncer de mama, esôfago, estômago
	Idarrubicina	5-18%	Arritmias	LMA
	Mitoxantrona	0,2-30%	Arritmias, isquemia miocárdica, hipertensão	LNLA, câncer de próstata
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida	7-28%	Miopericardite, arritmias	Câncer de mama, pulmão, anal. TMO, LMC
	Ifosfamida	17%	Arritmias, IAM,	Câncer de testículo, cervical, LH, LNH, sarcomas
	Mitomicina	10%		Adenocarcinoma de estômago e pâncreas, carcinoma anal, câncer de bexiga
Antimetabólitos	5-fluouracila	2-20%	Vasoespasmo coronário, isquemia miocárdica e IAM, arritmias,	Câncer de TGI, cólon, anal, pâncreas, mama, cabeça e pescoço
	Capecitabina	2-7%	Vasoespasmo coronário, isquemia miocárdica e IAM, arritmias, trombose	Câncer de mama, câncer de cólon e ânus, TGI, pâncreas, hepatobiliar
Agentes derivados de platina	Cisplatina	Raro	Vasoespasmo arterial, isquemia mesentérica e membros, arritmias,	Câncer de pulmão, bexiga, sarcomas, de testículo, ovário, cabeça e pescoço, mama, esôfago
	Agentes antimicrotúbulos – vincristina	25%	Alteração de PA, isquemia miocárdica e IAM, arritmias	LLA, tumores de SNC, LH, LNH, mieloma múltiplo, sarcoma de Ewing, câncer de ovário, pulmão
Inibidores de tirosina quinase baseados em anticorpos monoclonais	Bevacizumabe	1,7-3%	Hipertensão, tromboembolismo arterial e venoso	Câncer renal, colorretal, pulmão
	Trastuzumabe	2-28%	Arritmias, alteração de PA, trombose	Câncer de mama HER2+, câncer de estomago HER2+
	Pertuzumabe	3-7%	Alteração de PA, arritmia	Câncer de mama HER2+
	Alentuzumabe	Raro	Alteração de PA e arritmias	LMC, linfomas, TMO
Inibidores de tirosina quinase de moléculas pequenas	Dasatinibe	2-4%	Derrame pericárdico, hipertensão, prolongamento de QT, arritmias	LMC, LLA
	Imatinibe	0,5%-1%	Derrame pericárdico, anasarca, hipertensão, doença de Raynaud	LMC, tumores de estômago estromais
	Lapatinibe	1,5%-2,2%	Prolongamento de QT, isquemia miocardica	Câncer de mama HER2+
	Sunitinibe	3-15%	Hipertensão, trombose arterial e venosa, arritmias, dissecção de aorta, prolongamento de QT	Câncer renal, tumores neuroendócrinos pancreáticos, tumores gástricos estromais
	Sorafenibe	4-28%	Hipertensão, trombose, vasoespasmo coronário, isquemia miocárdica, IAM	Câncer renal, carcinoma hepatocelular, carcinoma de tireoide
	Pazopanibe	7%-13%	Hipertensão, trombose, isquemia miocárdica, IAM, bradicardia, prolongamento de QT	Câncer renal, sarcoma
	Inibidores de proteosoma – bortezomibe	2-5%	Isquemia, bradicardia	Mieloma múltiplo, linfoma de células do manto

IAM: infarto agudo do miocárdio; LH: linfoma de Hodgkin; LLA: leucemia linfocítica aguda; LLC: leucemia linfocítica crônica; LMA: leucemia mieloide aguda; LMC: leucemia mieloide crônica; LNLA: leucemia não linfocítica aguda; LNH: linfoma não Hodgkin; PA: pressão arterial; SNC: sistema nervoso central; TGI: trato gastrintestinal; TMO: transplante de medula óssea.

diomiopatia induzida por antraciclina tem pior prognóstico em relação a cardiomiopatia isquêmica ou dilatada e algumas vezes pode ter pior prognóstico do que o câncer para o qual ela foi utilizada[6,7]. No entanto, o conceito de reversibilidade tem mudado, visto que a cardiopatia pode ser reversível se tratada precocemente[2,8].

Em relação ao tempo de quimioterapia e ocorrência de toxicidade cardíaca, dividimos a cardiotoxicidade em formas aguda e subaguda e crônica. A forma aguda ocorre em até 1 semana da administração de antraciclina e é semelhante à ocorrência de miocardites tóxicas agudas com dano de miócitos, infiltrado inflamatório e edema intersticial[9]. Manifesta-se primariamente com alterações eletrocardiográficas e arritmias, e, ocasionalmente, disfunção miocárdica reversível ou miopericardite[2].

A forma mais comum de cardiotoxicidade induzida por antraciclina é a forma crônica com início precoce dentro de 1 ano da terapia. Esse tipo é marcado predominantemente com disfunção miocárdica. À histologia, encontramos vacuolização citoplasmática, ruptura de organelas, morte miocitária, perda de miofibrilas e desarranjo de miofibrilas[9].

A fisiopatologia parece envolver excesso de radicais livres e ferro, bem como a inibição da enzima topoisomerase 2 beta nos cardiomiócitos. As antraciclinas induzem dano ao DNA e prejudicam seu reparo, mecanismos importantes para a morte de células tumorais[10-12].

Outras medicações que causam dano estrutural ao coração incluem os agentes alquilantes, como ciclofosfamida em altas doses[2,13].

Cardiotoxicidade tipo II

Esse tipo de cardiotoxicidade é marcado pela ausência de alteração estrutural e reversibilidade com a suspensão da terapêutica oncológica. O trastuzumabe (Herceptin®) é o protótipo de droga associado a cardiotoxicidade tipo II. O mecanismo fisiopatológico chave envolve a interferência com as vias de sinalização reguladas por HER-2/ErbB2 nos cardiomiócitos[14,15]. Essas são vias de sobrevivência e adaptação, o que explica o aumento de toxicidade quando o trastuzumabe é administrado próximo à administração de outros agentes tóxicos, como as antraciclinas[14,15].

Outro exemplo de cardiotoxicidade tipo 2 é o bevacizumabe. Nesse tipo de cardiotoxicidade, o cardiomiócito não parece ser o alvo primário. O bevacizumabe se liga ao VEGF e previne o VEGF de interagir com seu receptor, o qual reside primariamente em células endoteliais[16]. Ainda, a cardiotoxicidade incluindo insuficiência cardíaca é descrita com essa medicação. A reversibilidade da disfunção cardíaca é notada, sugerindo que não ocorre dano estrutural aos cardiomiócitos, embora estudos confirmatórios sejam necessários. Os mecanismos subjacentes parecem envolver interferência com a função endotelial, interferência com o acoplamento endotélio-miocárdio, e rarefação capilar[16].

Cardiotoxicidade relacionada a radioterapia

A radioterapia (RT) também pode estar associada a cardiotoxicidade. A RT utiliza partículas de alta energia que fragmentam o DNA, interferindo na proliferação e na viabilidade celular. Essa ação afeta as células cancerígenas em particular, visto que possuem elevado metabolismo e índice de proliferação. A RT torácica afeta o sistema cardiovascular, sobretudo com doses acima de 30 Gy, como mostram estudos em pacientes submetidos a RT para linfoma de Hodgkin. Pacientes portadoras de câncer de mama também mostram aumento de doenças cardiovasculares após RT[17]. Contudo, a associação de aumento de risco cardiovascular com RT foi estabelecida a partir de estudos mais antigos, em que as técnicas de RT utilizavam maiores doses de radiação e haviam menos técnicas de proteção cardíaca[17,18]. Hoje, existe um melhor planejamento de campo, e as técnicas de cardioproteção reduzem as doses de radiação para as estruturas cardíacas.

O espectro de toxicidade cardíaca associada a radiação envolve a ocorrência de pericardite, valvopatias, fibrose intersticial, incluindo capilares e arteríolas. Alguns estudos também mostram aumento de aterosclerose, possivelmente por disfunção endotelial. Existe correlação entre a dose de radioterapia e risco de doença arterial coronária[17,18].

Avaliação cardiovascular de pacientes candidatos a tratamento oncológico

Antes do início da terapia oncológica, deve ser realizada uma avaliação cardiológica com história clínica e exame físico para acessar o risco cardiovascular do indivíduo. Em relação aos exames de imagem, existe grande variação na utilização dos métodos disponíveis, incluindo o uso de eletrocardiografia e ecocardiografia, de acordo com perfil de cardiotoxicidade do tratamento proposto. Cada vez mais, as sociedades de cárdio-oncologia têm proposto que se padronize o cuidado do paciente com câncer. Entretanto, sempre deve ser considerado o benefício do tratamento proposto e prognóstico do paciente, bem como a existência ou não de alternativas terapêuticas.

Após o início da terapêutica oncológica, deve-se avaliar quais pacientes se beneficiam de acompanhamento cardiológico durante o tratamento. Essa decisão deve levar em conta o risco cardiovascular basal, o potencial de cardiotoxicidade da terapia prescrita e a disponibilidade do serviço.

O acompanhamento da função ventricular com ecocardiografia é tradicionalmente aceito, considerando a disponibilidade, ausência de exposição a radiação, bem como os custos.

A utilização de imagem com *strain* tem sido alvo de muitos estudos em cárdio-oncologia, sendo uma medida da deformação regional do miocárdio[19]. A técnica de *strain* é obtida com ecocardiografia 2D com *speckle*

tracking, podendo avaliar os três domínios da mecânica do miocárdio (longitudinal, circunferencial e radial) e fornece dados a respeito da deformação e taxa de deformação para cada segmento miocárdico. A ecocardiografia 2D com *speckle tracking* foi utilizada em vários estudos independentes, mostrando alterações na função cardíaca (mecânica) antes de um decréscimo na fração de ejeção ou alterações na função diastólica após quimioterapia[20]. A taxa de alteração no *strain* é relativamente consistente entre os estudos, sendo uma alteração maior que 10% no *strain* longitudinal global após o término da quimioterapia com antraciclinas, preditor de decréscimo futuro em queda de fração de ejeção de ventrículo esquerdo[21]. Contudo, é importante ressaltar que essas alterações podem ocorrer em até 70% dos pacientes[2].

Alguns serviços sugerem monitorização após 200 mg/m² de dose cumulativa de doxorrubicina e reavaliação a cada 50-100 mg/m². Após o término da terapia, reavaliações poderiam ser feitas inicialmente em 6 e 12 meses, e mais precocemente, nos pacientes de alto risco, por exemplo, nos pacientes expostos a doses acima de 400 mg/m² ou com alterações subclínicas[22].

Em relação a outros quimioterápicos, como o trastuzumabe, existem muitas dúvidas em relação à manutenção de algoritmo semelhante.

Em relação aos biomarcadores, os mais estudados são a troponina e o peptídeo natriurético cerebral (BNP)[23,24]. Em estudos com antraciclinas, parece haver aumento de troponina em alguns pacientes durante e após o tratamento, porém o valor preditivo para decréscimo de fração de ejeção de ventrículo esquerdo não parece ser superior às alterações detectadas com *strain*[23]. Em relação ao trastuzumabe, parece ser necessária a elevação persistente de troponina para conferir pior prognóstico cardiovascular[24].

Avaliação cardiovascular após tratamento oncológico

Após o término da terapia oncológica, o acompanhamento deve considerar prognóstico da malignidade subjacente, a terapêutica antineoplásica recebida, o risco cardiovascular individual do paciente, perfil de comorbidades e a presença de cardiotoxicidade durante a terapia[2].

O acompanhamento de pacientes após a terapêutica oncológica deve ser direcionado àqueles que receberam terapia com potencial cardiotoxicidade tardia, como pacientes portadores de linfoma ou câncer de mama que receberam terapêutica com antracilinas e radiação torácica.

Manejo da cardiotoxicidade durante o tratamento oncológico

O tratamento de pacientes com cardiotoxicidade durante ou após o tratamento oncológico segue as diretrizes de insuficiência cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia[25]. A utilização de betabloqueadores e inibidores da enzima de conversão de angiotensina é benéfica para esses pacientes e deve ser iniciada precocemente. Os bloqueadores do receptor de angiotensina em geral são utilizados nos pacientes intolerantes aos IECA. Os antagonistas do receptor de aldosterona são utilizados nos pacientes sintomáticos ou com FEVE menor ou igual a 35%[25].

É importante ressaltar que o tempo entre a instalação da disfunção e o início da terapia cardiovascular têm papel chave no prognóstico do paciente, devendo ser prontamente iniciada[8].

Prevenção de cardiotoxicidade

Sabe-se que a cardiotoxicidade ocorre de forma progressiva e pode ser didaticamente em três fases evolutivas:

- Fase pré-clínica: caracterizada presença de fatores de risco isolados, sem dano cardíaco estrutural.
- Fase clínica: caracterizada pela presença de dano cardíaco estrutural, que pode ser assintomático ou sintomático.
- Fase final: caracterizada pela evolução para insuficiência cardíaca sintomática, que pode ser reversível ou não a depender da droga relacionada e da instituição de terapia cardiológica adequada[26,27].

As estratégias preventivas devem abordar todas as fases da evolução da doença, de modo a minimizar as consequências futuras da agressão miocárdica. Quanto mais precoce a instituição dessas estratégias, melhores os resultados, de forma que as medidas têm sua eficácia reduzida com a progressão das fases evolutivas do dano cardíaco. As abordagens preventivas podem ser realizadas com o intuito primário ou secundário[28].

As medidas de prevenção primária incluem o controle de fatores de risco, que podem ser individuais ao paciente ou inerentes ao tratamento do câncer. Os fatores de risco modificáveis individuais são a hipertensão, diabete, dislipidemia, tabagismo, sedentarismo, estilo de vida etc.[28] A atuação agressiva do cardiologista no controle desses fatores é crucial. Os fatores de risco modificáveis inerentes ao tratamento oncológico podem ser modulados pelo oncologista, e incluem a dose reduzida de antraciclinas, evitar a associação de drogas reconhecidamente lesivas ao sistema cardiovascular, redução do campo de irradiação mediastinal, entre outros, desde que factível do ponto de vista oncológico e respeitando-se a particularidade de cada neoplasia. Quanto ao tratamento medicamentoso profilático, o uso do dexrazoxane nessa etapa é consagrado na população oncológica infantil, porém com controvérsias para utilização na população adulta, e será abordado a seguir. O uso de medicações cardioprotetoras nessa etapa já foi avaliado em uma série de pequenos estudos, com algum grau de evidência fraca, e ainda não é consensual. Estudos em andamento auxiliarão a esclarecer essas questões.

As medidas de prevenção secundária visam minimizar o dano cardíaco quando este já estiver instituído, sendo a detecção precoce o principal fator determinante do

sucesso dessa etapa. As ações possíveis nessa fase incluem o uso de betabloqueadores, inibidores de enzima conversora de angiotensina, antagonistas de aldosterona e estatinas, e serão discutidas a seguir (Tabela 2). No caso de ausência de resposta clínica e/ou progressão do dano cardíaco, a suspensão da droga cardiotóxica deve ser ponderada, também como medida preventiva de dano cardíaco adicional.

Abordagens medicamentosas

Dexrazoxane

O dexrazoxane é a única medicação aprovada pelo FDA (US Food and Drug Administration) para a prevenção de cardiotoxicidade relacionada à antraciclina. Age por meio da quelação do ferro redox-ativo, prevenindo a formação de complexos de antraciclina-ferro e a formação subsequente de espécies reativas de oxigênio (EROS)[26]. Outros agentes quelantes, entretanto, não mostraram benefício após o tratamento com antraciclina, levando a hipótese de que o dexrazoxane atue em outras vias adicionais. Nos cardiomiócitos, o dexrazoxane inibe a formação dos complexos de clivagem da topoisomerase 2 alfa e 2 beta, reduzindo o dano de DNA induzido por antraciclina[27]. No entanto, a inibição concomitante dos complexos de clivagem da topoisomerase 2 alfa gerou a preocupação de que o dexrazoxane possa afetar a eficácia das antraciclinas sobre as células cancerígenas, e os resultados dos ensaios clínicos são controversos.

De forma geral, os dados dos ensaios clínicos em seres humanos sugerem que o dexrazoxane seja cardioprotetor no cenário da terapêutica com antraciclina. Em uma metanálise recente, na terapêutica com antraciclina, o uso de dexrazoxane esteve associado com menor risco de insuficiência cardíaca (risco relativo de 0,18; IC 0,1-0,32; p < 0,001)[29]. Contudo, não houve diferença em relação à sobrevida.

Estatinas

Os inibidores da redutase HMG-CoA, as estatinas, exercem efeitos pleiotrópicos incluindo propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. Estudos experimentais com antraciclinas demonstraram redução de morte celular de cardiomiocitos, menor elevação de troponina e fibrose cardíaca após exposição a antraciclinas[30].

Os dados com estatina em seres humanos são mais limitados. Em estudo retrospectivo de 201 pacientes com câncer de mama tratados com antraciclinas, o uso conco-

Tabela 2. Estratégias cardioprotetoras na cardiotoxicidade induzida por quimioterápicos

Agente	Terapêutica com potencial cardioprotetor	Mecanismo de ação
Antraciclinas	Dexrazoxane	Reduz a formação de espécies reativas de oxigênio através da prevenção de formação de complexos antraciclina-ferro Redução do dano de DNA induzido por antraciclina através da inibição dos complexos de clivagem Top2-DNA
	Estatinas	Redução de morte celular e dano de DNA mediado por Top 2b via inibição de Rac1
	Betabloqueadores	Aumento da sinalização pró-sobrevida através do recrutamento de beta-arrestina e transativação de EGFR Reduz os danos associados ao estresse oxidativo Aumenta o relaxamento miocárdico
	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina	Atenuação do estresse oxidativo e da fibrose intersticial Melhora o processamento do cálcio intracelular Melhora o metabolismo dos cardiomiócitos Melhora a função mitocondrial miocárdico
	Treinamento físico	Reduz a formação de espécies reativas de oxigênio Redução da sinalização pró-apoptótica Melhora o processamento do cálcio intracelular Melhora do metabolismo energético miocárdico através do aumento da atividade de AMPK
Trastuzumabe	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina	Redução do bloqueio induzido por angiotensina da via NRG-1/ErbB
	Betabloqueadores	Aumento da sinalização pró-sobrevida através do recrutamento de beta-arrestina e transativação de EGFR
	Exercício	Amplificação da sinalização NRG-1/ErbB Aumento da Akt miocárdica Inibição da sinalização de TGF-beta
Sunitinibe	Talidomida	Melhora da função de periócitos via sinalização de PDGFR
	Ativadores de AMPK	Restauração do metabolismo energético

AMPK: proteína quinase ativada por AMP; EGFR: receptor de fator de crescimento epidermal; NRG-1: neuregulina-1; PDGFR: receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas; TGF: fator de crescimento transformador; Top2: topoisomerase-II.

mitante de estatina para outras indicações esteve associado com risco reduzido de hospitalização por insuficiência cardíaca comparado a controles pareados (HR 0,3; IC 0,1-0,9; p < 0,03)[31]. Estudos menores com atorvastatina durante a terapêutica com antraciclina demonstraram redução nos níveis de proteína C-reativa e manutenção de função cardíaca, em comparação ao grupo-controle[32].

Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA) e antagonistas de aldosterona

Em linhas gerais, a doença cardiovascular resulta de uma via metabólica patológica desencadeada pela presença de fatores de risco cardiovasculares, e que ocasiona o estabelecimento de disfunção endotelial. Essa disfunção endotelial, em última instância, culmina na aterosclerose e nos eventos cardiovasculares maiores como IAM, AVC, morte súbita, entre outros; além de promover lesões de órgão-alvo, que resultam em disfunção cardíaca e doença renal terminal[33,34].

O sistema renina-angitensina-aldosterona (SRAA) está envolvido na evolução de todas essas etapas, e o uso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e dos bloqueadores do receptor de angiotensina AT1 (BRA) mostrou-se efetivo tanto na prevenção quanto na reversão da disfunção endotelial e da aterosclerose[33]. Essas drogas não só reduzem o risco de eventos cardiovasculares futuros (prevenção primária), como também reduzem lesões de órgão-alvo já estabelecidas no coração, sistema cerebrovascular e rins (prevenção secundária)[33]. Dessa forma, são fármacos de primeira linha e amplamente utilizados em cardiologia. Estudos demonstram não inferioridade dos efeitos entre IECA e BRA, de modo que na prática clínica são habitualmente interpretados como equivalentes para decisão terapêutica[34].

Os benefícios da inibição do SRAA no panorama da doença cardiovascular no contexto da população geral são: regulação da pressão arterial, redução da incidência de DM e de microalbuminúra, modulação do remodelamento cardíaco, redução de hipertrofia ventricular, prevenção da disfunção ventricular em portadores de fatores de risco, além da prevenção secundária de novos eventos cardiovasculares (incluindo ICC, insuficiência renal e fibrilação atrial), e da redução da progressão do dano estrutural miocárdico na insuficiência cardíaca já instalada, e os IECA são reconhecidamente drogas redutoras de mortalidade[33,34].

O racional do uso dos IECA e BRA no contexto cardiológico geral levou a suposição de que esses mesmos benefícios ocorreriam nos pacientes portadores de dano cardíaco pós-tratamento oncológico, o que foi confirmado por alguns estudos clínicos. No entanto, os estudos em cárdio-oncologia com inibição do SRAA são pequenos, muitos deles em modelos animais, e não esclarecem totalmente a fisiopatologia dos efeitos dessas classes de drogas nessa população. No cenário cárdio-oncológico, as drogas atuantes no SRAA mais estudadas são os IECA, especificamente o enalapril.

Algumas teorias levantadas para os mecanismos dos efeitos protetores dos IECA no cenário da cardiotoxicidade são: redução da fibrose intersticial, atenuação do estresse oxidativo, melhora do transporte intracelular de cálcio, alterações da expressão genética moduladora do metabolismo do cardiomiócito e da função mitocondrial[35].

Apesar de escassos, alguns estudos relevantes se destacaram nesse contexto.

Cardinale et al. avaliaram o efeito do IECA no curto prazo em estudo com 114 pacientes submetidos a regimes quimioterápicos diversos contendo antraciclinas, com FE normal, porém com troponina I elevada (dosada 72 h após administração da quimioterapia)[36]. Esses pacientes foram randomizados para enalapril versus placebo e seguidos por 12 meses, e foram avaliados para queda de FE > 10%. Esse desfecho ocorreu em 43% dos pacientes no grupo controle, e curiosamente em nenhum dos pacientes no grupo IECA. Quanto aos efeitos dos IECA em longo prazo, Lipshultz et al. avaliaram 18 sobreviventes de câncer infantil tratados com enalapril e observados ao longo de 10 anos[37]. Durante os 6 primeiros anos houve redução de diâmetros ventriculares, porém do 6º ao 10º ano essa melhora foi perdida, e os pacientes progrediram a disfunção cardíaca. Apesar da pequena amostra, esse estudo sugere que o tratamento com IECA atrasa, porém não previne a progressão da disfunção ventricular cardiotóxica no longo prazo.

O efeito protetor dos BRA foi avaliado em diversos pequenos estudos animais, com resultados positivos, no entanto os estudos que utilizaram BRA em seres humanos o fizeram em associação com betabloqueadores. Em linhas gerais, extrapolando os dados da prática clínica cardiológica geral para o campo da cárdio-oncologia, os IECA e BRA teriam indicação semelhante, com uso preferencial dos IECA (especificamente o enalapril) pelas evidências mais consistentes, e reservando os BRA para os pacientes intolerantes a IECA[38].

O bloqueio da aldosterona (que é a etapa final do SRAA), foi avaliado em um único estudo recente, com análise de 83 pacientes candidatas a tratamento com antraciclinas para neoplasia de mama e randomizadas para espironolactona versus placebo[39]. O estudo concluiu que a adição da espironolactona ao regime quimioterápico teve efeito protetor para ocorrência de disfunção sistólica e diastólica do VE[39].

Betabloqueadores

As catecolaminas são mediadoras de diversas respostas fisiológicas e patológicas envolvendo o sistema cardiovascular, e sua ação decorre da interação com receptores adrenérgicos. Os receptores β1 são predominantemente cardíacos, cujo bloqueio resulta em redução do débito cardíaco (DC) e da frequência cardíaca (FC), enquanto os receptores β2 são predominantemente vasculares pe-

riféricos, cujo bloqueio resulta em vasodilatação periférica. Os receptores $\alpha 1$ e $\alpha 2$ são relacionados a vasoconstrição periférica, e seu bloqueio pode ser utilizado para o tratamento da hipertensão arterial[40,41].

Os betabloqueadores (BB) são drogas que agem inibindo a ligação das catecolaminas aos receptores beta de forma competitiva, resultando em uma série de efeitos cardiovasculares benéficos: anti-hipertensivo, antianginoso, anti-isquêmico, antiarrítmico (redução de FC, redução do automatismo, redução da condução atrioventricular), redução de morte súbita, modulação do remodelamento (redução dos diâmetros cavitários, redução da hipertrofia ventricular, melhora da função ventricular), inibição da renina, entre outros[40,41].

A semelhança dos IECA, os BB estão entre as drogas mais utilizadas em cardiologia: são fármacos de primeira linha para uma série de cardiopatias, também com papel bem estabelecido na redução de mortalidade.

O carvedilol é um BB não seletivo, e adicionalmente possui propriedades alfabloqueadoras, resultando em efeito vasodilatador. Além dos efeitos antiadrenérgicos, apresenta efeitos antioxidantes e antiproliferativos[41]. Esse perfil de efeitos diversos do carvedilol chamou a atenção para o estudo de seus efeitos em uma série de circunstâncias clínicas diversas, inclusive na cardiotoxicidade pós-tratamento oncológico. Desse modo, a maioria dos estudos em cárdio-oncologia utilizou o carvedilol como BB de escolha.

O mecanismo do efeito cardioprotetor dos BB no cenário oncológico decorre da associação de uma série de efeitos observados em pequenos estudos animais, descritos a seguir:

- Aumento da sinalização de vias de sobrevivência cardiomiocitária (via aumento da beta-arrestina e aumento da ativação da transcrição do EGFR).
- Redução do estresse oxidativo.
- Efeitos protetores mitocondriais: modulação da respiração mitocondrial e melhora no manejo do cálcio mitocondrial.
- Aumento do lusitropismo.

De forma semelhante aos IECA, dados clínicos em seres humanos são escassos e derivados de poucos estudos randomizados e placebo-controlados. Dois pequenos estudos do mesmo grupo avaliaram o uso do carvedilol (amostra de 50 pacientes)[41] e do nebivolol (amostra de 45 pacientes)[42] administrados concomitantemente ao regime de quimioterapia com antraciclinas e mantidos por 6 meses, mostrando atenuação do declínio da FE no grupo intervenção.

Com relação ao uso combinado de BB e IECA/BRA, o estudo randomizado placebo-controlado OVERCOME[43] avaliou a eficácia da associação de enalapril e carvedilol em 90 pacientes hematológicos candidatos a tratamento com antraciclinas, mostrando que no grupo intervenção houve menor incidência do desfecho composto de morte, insuficiência cardíaca e FE final < 45%.

Estudo não randomizado sugeriu que a combinação de IECA e carvedilol é benéfica para a recuperação de fração de ejeção em pacientes re-expostos a trastuzumabe após cardiotoxicidade inicial com esse agente[44]. Além disso, estudo retrospectivo com pacientes tratados com trastuzumabe, com terapêutica dupla com IECA e betabloqueadores esteve associado com recuperação da função ventricular em 12 meses[45]. Estudos grandes, placebo-controlados ainda são necessários para determinar o tempo de início e a forma de uso dessas medicações, bem como quais pacientes mais se beneficiariam durante a terapêutica com trastuzumabe.

Quanto ao uso preventivo da associação BB e IECA, o estudo PRADA[25] encontra-se em andamento, com objetivo de avaliar o efeito profilático da associação do BRA candesartan com metoprolol em 120 pacientes portadoras de câncer de mama e candidatas a quimioterapia com epirrubicina, com a possibilidade da associação do trastuzumabe se houver indicação oncológica.

Terapia não farmacológica

Exercício físico

Estudos experimentais têm consistentemente demonstrado que o exercício aeróbio atenua a cardiotoxicidade induzida pela doxorrubicina em modelos animais. Os mecanismos propostos incluem menor geração de EROS, redução da ativação da sinalização pró-apoptótica, expressão aumentada de GATA-4, levando a preservação da proliferação de cardiomiocitos, melhora do manejo do cálcio e ativação da via da AMPK (AMP-quinase proteína-ativada), resultando em melhora do metabolismo energético miocárdico[46].

O exercício em longo prazo parece melhorar a angiogênese e as alterações no metabolismo celular vistas após uso de quimioterapia com antraciclina[47]. Além disso, a atividade física como terapêutica parece reduzir mortalidade por todas as causas em pacientes oncológicos. No entanto, estudos desenhados para avaliar o efeito dessa terapêutica sobre a cardiotoxicidade por quimioterápicos ainda precisam ser desenhados, e alguns ensaios clínicos estão em andamento (www.clinicaltrials.gov, NCT01943695).

No cenário da cardiotoxicidade associada ao uso de trastuzumabe, os dados são mais limitados em relação ao papel do exercício. Os mecanismos propostos seriam de que o exercício atenuaria a disfunção cardíaca induzida por trastuzumabe por meio do aumento da sinalização NRG/ErbB, aumento da Akt miocárdica e inibindo a sinalização do TGF-beta[48].

Inibidores da angiogênese – cardiotoxicidade e estratégias de prevenção

Cardiotoxicidade relacionada à via de sinalização do VEGF dos inibidores de tirosina quinase

Os inibidores da tirosina quinase (ITK) agem primariamente por meio da ligação competitiva e inibindo o

complexo ATP. Os inibidores da via de sinalização de VEGF (VSPI), como sorafenibe e sunitinibe, têm como alvo o receptor de fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR) e o receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR). Essas terapêuticas antineoplásicas muitas vezes estão associadas a hipertensão e disfunção ventricular. A forma mais frequente de cardiotoxicidade é a hipertensão com incidência entre 19 e 47%[49]. A disfunção ventricular ocorre sob a forma de insuficiência cardíaca em 4 a 8% dos pacientes e a disfunção ventricular assintomática maior ou igual a 10% em até 28% dos pacientes[50].

A toxicidade cardiovascular dos VSPI ocorre por efeitos *on-target* e *off-target* por meio da inibição de diversas quinases importantes para a manutenção do funcionamento do sistema cardiovascular. Os principais mecanismos de cardiotoxicidade associados ao uso de sorafenibe e sunitinibe incluem: inibição de fatores de crescimento de angiogênese, inibição da sinalização de PDGFR, sinalização danificada das vias de pró-sobrevida, inibição da sinalização c-Kit e alterações na atividade AMPK, resultando em comprometimento das vias do metabolismo energético e disfunção mitocondrial[28].

A forma de tratamento da hipertensão deve ser individualizada, mas os agentes mais comumente prescritos são os IECA e BRA, betabloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio e diuréticos. Os bloqueadores de canal de cálcio não di-hidropiridínicos são contraindicados em razão de interações frequentes com os inibidores das vias de sinalização do VEGF e da via do CYP3A4[28].

Até o momento, não existem grandes estudos randomizados avaliando a terapêutica mais eficaz para o tratamento da hipertensão associada aos VSPI. Em relação à disfunção ventricular induzida por sunitinibe, acredita-se que a disfunção do metabolismo energético e mitocondrial tenham papel importante no desenvolvimento da cardiotoxicidade, de forma que os IECA e betabloqueadores são os agentes sugeridos no tratamento desses pacientes.

Referências bibliográficas

1. Global Health Observatory (GHO) data. Mortality and global health estimates. Disponível em: <http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/en/>.
2. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. Mayo Clin Proc. 2014;89(9):1287-1306.
3. Lee CK, Aeppli D, Nierengarten ME. The need for long-term surveillance for patients treated with curative radiotherapy for Hodgkin's disease: University of Minnesota experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;48(1):169-79.
4. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. J Am Coll Cardiol. 2013;61(23):2319-28.
5. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. J Clin Oncol. 2005;23(13):2900-2.
6. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. N Engl J Med. 2000;342(15):1077-84.
7. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. Eur J Heart Fail. 2001;3(3):315-22.
8. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, et al. Anthracycline induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. J Am Coll Cardiol. 2010;55(3):213-20.
9. Ferrans VJ. Overview of cardiac pathology in relation to anthracycline cardiotoxicity. Cancer Treat Rep. 1978;62(6):955-61.
10. Minotti G, Cairo G, Monti E. Role of iron in anthracycline cardiotoxicity: new tunes for an old song? [correção em FASEB J. 1999;13(3):594]. FASEB J. 1999; 13(2):199-12.
11. Ky B, Vejpongsa P, Yeh ET, Force T, Moslehi JJ. Emerging paradigms in cardiomyopathies associated with cancer therapies. Circ Res. 2013;113(6):754-64.
12. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, et al. Identication of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. Nat Med. 2012;18(11):1639-42.
13. Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, Deisseroth A, Ziegler J. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. Arch Intern Med. 1981;141(6):758-63.
14. Lemmens K, Doggen K, De Keulenaer GW. Role of neuregulin-1/ErbB signaling in cardiovascular physiology and disease: implications for therapy of heart failure. Circulation. 2007;116(8):954-60.
15. Crone SA, Zhao YY, Fan L, Gu Y, Minamisawa S, Liu Y, et al. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. Nat Med. 2002;8(5):459-65.
16. Choueiri TK, Mayer EL, Je Y, Rosenberg JE, Nguyen PL, Azzi GR, et al. Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. J Clin Oncol. 2011;29(6):632-8.
17. Groarke JD, Nguyen PL, Nohria A, Ferrari R, Cheng S, Moslehi J. Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: the role for noninvasive imaging for detection of cardiovascular disease. Eur Heart J. 2014; 35(10):612-23.
18. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. N Engl J Med. 2013;368(11):987-98.
19. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. Circ Cardiovasc Imaging. 2012;5(5):596-603.
20. Poterucha JT, Kutty S, Lindquist RK, Li L, Eidem BW. Changes in left ventricular longitudinal strain with anthracycline chemotherapy in adolescents precede subsequent decreased left ventricular ejection fraction. J Am Soc Echocardiogr. 2012; 25(7):733-40.
21. Xu YH J, Pellikka P, Ansell S, Cha S, HR V. Early changes in 2D-speckle tracking echocardiography may predict a decrease in left ventricular ejection fraction in lymphoma patients undergoing anthracycline chemotherapy. J Am Soc Echocardiogr. 2013;26(6):B52.
22. Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, Hartikainen J. Early decline in left ventricular ejection fraction predicts doxorubicin cardiotoxicity in lymphoma patients. Br J Cancer. 2002;86(11):1697-700.
23. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Lamantia G, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. J Am Coll Cardiol. 2000;36(2):517-22.
24. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL Jr, Sebag IA, et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in breast cancer patients treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. J Am Coll Cardiol. 2014; 63(8):809-16.
25. I Brazilian guideline for cardio-oncology from Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol. 2011;96(2 Suppl 1):1-52.
26. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. J Am Coll Cardiol. Jun 16 2009; 53(24):2231-47.
27. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. Nat Rev Cardiol. Oct 2010;7(10):564-75.
28. Hahn VS, Lenihan DJ, Ky B. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: basic mechanisms and potential cardioprotective therapies. J Am Heart Assoc. 2014 Apr 22;3(2).
29. Chen T, Xu T, Li Y, Liang C, Chen J, Lu Y, et al. Risk of cardiac dysfunction with trastuzumab in breast cancer patients: a meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2011; 37(4):312-20.
30. Huelsenbeck J, Henninger C, Schad A, Lackner KJ, Kaina B, Fritz G. Inhibition of Rac1 signaling by lovastatin protects against anthracycline-induced cardiac toxicity. Cell Death Dis. 2011;2:e190.
31. Seicean S, Seicean A, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study. J Am Coll Cardiol. 2012;60:2384-90.
32. Acar Z, Kale A, Turgut M, Demircan S, Durna K, Demir S, et al. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2011;58:988-9.
33. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. Am Heart J. 1991;121(4 Pt 1):1244-63.
34. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. Circulation. 2001;104(2):191-6.
35. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med. 2008; 358(15):1547-59.
36. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. Circulation. 2006;114:2474-81.

37. Lipshultz SE, Lipisitz SR, Sallan SE, Simbre VC 2nd, Shaikh SL, Mone SM, et al. Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer. J Clin Oncol. 2004;20:4517-22.
38. Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled Trial. Lancet. 2008;372(9644):1174-83.
39. Akpek M, Ozdogru I, Sahin O, Inanc M, Dogan A, Yazici C, et al. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2015 Jan;17(1):81-9.
40. Yue T-L, Cheng H-Y, Lysko PG, McKenna PJ, Feuerstein R, Gu JL, et al. Carvedilol, a new vasodilator and beta adrenoceptor antagonist, is an antioxidant and free radical scavenger. J Pharmacol Exp Ther. 1992;263:92-8.
41. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Dogan A, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2006;48:2258-62.
42. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, Akkaya H, Kaya EG, Akpek M, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study Int J Cardiol. 2013;167:2306-10.
43. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, de Caralt TM, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfuntion in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME Trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in patients submitted to intensive ChemOtherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). J Am Coll Cardiol. 2013;61(23):2355-62.
44. Oliva S, Cioffi G, Frattini S, Simoncini EL, Faggiano P, Boccardi L; Italian Cardio-Oncological Network. Administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers during adjuvant trastuzumab chemotherapy for nonmetastatic breast cancer: marker of risk or cardioprotection in the real world? Oncologist. 2012;17:917-24.
45. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, Woods ML, Davis JR, Valero V, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. J Clin Oncol. 2005;23:7820-826.
46. Scott JM, Khakoo A, Mackey JR, Haykowsky MJ, Douglas PS, Jones LW. Modulation of anthracycline-induced cardiotoxicity by aerobic exercise in breast cancer: current evidence and underlying mechanisms. Circulation. 2011;124:642-50.
47. Jones LW, Eves ND, Haykowsky M, Freedland SJ, Mackey JR. Exercise intolerance in cancer and the role of exercise therapy to reverse dysfunction. Lancet Oncol. 2009;10:598-605.
48. Jay SM, Murthy AC, Hawkins JF, Wortzel JR, Steinhauser ML, Alvarez LM. An engineered bivalent neuregulin protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity with reduced proneoplastic potential. Circulation. 2013;128:152-61.
49. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and metaanalysis. Acta Oncol. 2009;48:9-17.
50. Richards CJ, Je Y, Schutz FA, Heng DY, Dallabrida SM, Moslehi JJ, et al. Incidence and risk of congestive heart failure in patients with renal and nonrenal cell carcinoma treated with sunitinib. J Clin Oncol. 2011;29:3450-6.

26 Doenças da Aorta Torácica

Ricardo Ribeiro Dias
Fábio Biscegli Jatene

SUMÁRIO

Introdução

A aorta é o maior vaso do corpo humano. Durante um período normal de vida absorve o impacto de 2,3 a 3 bilhões de batimentos cardíacos enquanto distribui aproximadamente 2 milhões de litros de sangue pelo corpo.

A aorta torácica é dividida em três segmentos. O segmento inicial, ou aorta ascendente, é dividido em dois. A porção proximal que se estende da valva aórtica à junção sinotubular, que compreende os seios de Valsalva, que sustenta as válvulas da valva aórtica e de onde originam os óstios coronarianos, e a porção distal, que se estende da junção sinotubular ao arco aórtico. O arco aórtico é o segmento médio, compreendido entre o início do tronco braquiocefálico à artéria subclávia esquerda. O segmento distal ou aorta descendente se estende desde a artéria subclávia esquerda até o diafragma.

Os diâmetros médios das aortas normais nas porções da junção sinotubular, aorta ascendente, arco aórtico e aorta descendente são, respectivamente, de 3,0 cm; 3,1 cm; 2,8 cm e 2,5 cm (com desvios padrões médios de ± 0,2 cm)[1].

Patogênese dos aneurismas e dissecções da aorta

A gênese dos aneurismas verdadeiros da aorta é um mecanismo complexo e multifatorial, contrariando o conceito intuitivo de uma dilatação passiva do vaso submetido ao estresse hemodinâmico e a degeneração das fibras elásticas, inerente ao processo de envelhecimento. A partir do conhecimento desses mecanismos é possível identificar pacientes em grupos de risco ou aqueles já acometidos pela doença e vulneráveis às suas complicações e esperar o desenvolvimento de tratamentos específicos, locais ou sistêmicos, para prevenir, retardar ou interromper o desenvolvimento da dilatação progressiva, que leva a ruptura do aneurisma e morte do paciente.

Nos últimos anos, muito se evoluiu na compreensão da intensa atividade metabólica que caracteriza a parede do aneurisma, com o desequilíbrio entre a produção e a destruição de proteínas estruturais; da elastina e do colágeno principalmente. Embora a destruição dessas proteínas estruturais da camada média seja o evento final de uma longa cadeia de eventos, a camada adventícia é de suma importância na patogênese da doença. Não há dilatação arterial antes do acometimento inflamatório da adventícia[2]. Infelizmente, o mecanismo que produz a injúria inicial e dispara o início da inflamação e destruição da parede arterial é o passo de mais difícil elucidação, talvez por corresponder a um processo em que múltiplos fatores, genéticos e ambientais, atuam simultaneamente.

Não surpreendentemente, complicando a compreensão desses fenômenos, essa patogênese pode variar muito entre aneurismas abdominais e torácicos (e, ainda, as-

cendente ou descendente), uma vez que as diferentes porções da aorta possuem diferentes estruturas e composição celular. A necrose média cística, de característica não inflamatória, tem sido classicamente considerada como o mecanismo básico de doença na aorta torácica.

Recentemente, demonstrou-se a importância da enzima c-Jun N-terminal cinase (JNK), como fator importante no desenvolvimento inicial dos aneurismas da aorta abdominal, atuando na degradação e supressão da síntese de células musculares lisas. Sua inibição foi altamente eficaz na regressão da doença em modelo animal[3].

As teorias citadas abaixo se referem predominantemente a estudos com a aorta abdominal. Vale ressaltar que os fatores causais relacionados à formação dos aneurismas não atuam isoladamente e que muitos sistemas estão envolvidos. Eles serão divididos apenas para fins didáticos.

Fatores genéticos

A concentração familiar da doença aneurismática da aorta é conhecida desde a década de 1970, sendo o acometimento do acompanhamento abdominal 4 a 10 vezes maior em parentes de primeiro grau de pacientes com o diagnóstico estabelecido. A comprovação de um locus genético responsável pelo seu desenvolvimento é, todavia, muito difícil. Na literatura especializada, casos em que se identificam os componentes familiares se confundem com casos esporádicos que compartilham os mesmos fatores de risco, apresentando mínimas diferenças demográficas (os casos familiares são mais jovens e têm menor prevalência de homens)[4]. O padrão de herança genética ainda não foi totalmente esclarecido (predominam estudos que apontam para herança do tipo recessiva) e a falta de concordância entre os estudos se deve ao caráter multifatorial da doença. Provavelmente é necessária a combinação de polimorfismos genéticos que predispõem a dilatação e inflamação associada a um excesso de proteínas proteolíticas e não alterações exclusivas da ação de um gene específico[5].

Situação diversa é a dos pacientes com síndrome de Marfan, cuja herança genética já foi extensamente investigada. Ainda são iniciais os estudos procurando definir o componente genético dos aneurismas torácicos não sindrômicos, mas a implicação clínica relevante é a ocorrência de agregação familiar da doença, com evidente necessidade de *screening* de parentes de primeiro grau, pelo menos naqueles pacientes com doença precoce.

Fatores de risco demográficos ou ambientais

O sexo masculino, a idade e a história familiar de aneurisma da aorta abdominal são reconhecidos fatores de risco. Entretanto, o tabagismo se encontra em primeiro lugar como agente agressor ambiental e fator de risco modificável. Nos estudos epidemiológicos, o tabagismo é responsável pelo aumento de no mínimo duas vezes do risco da doença. O aumento de risco é proporcional ao número de cigarros e o hábito continuado aumenta as taxas de expansão e o risco de ruptura[6,7]. Embora com menor grau de evidência e menor associação com a doença, a hipertensão arterial e a dislipidemia devem ser agressivamente abordadas. O diabete melito não foi relacionado com desenvolvimento de aneurismas. É oportuno lembrar que as mulheres têm risco mais elevado de ruptura para qualquer diâmetro de aneurisma quando comparadas aos homens.

Fatores infecciosos e autoimunes

A presença de *Chlamydia pneumoniae* tem sido extensamente investigada como possível fator causal no desenvolvimento dos aneurismas abdominais, mas tanto os inúmeros problemas técnicos na sua detecção quanto a pobre resposta a agentes anti-infecciosos dificultam a interpretação dos resultados (predominantemente realizados em animais). Quando realizados em seres humanos, utilizaram pequena casuística e, ainda, pode-se estar observando os efeitos anti-inflamatórios dos medicamentos, que também atuam reduzindo a produção de matrix metaloproteinases. Tem sido especulado que os microrganismos compartilham epitopes com a parede da aorta normal possibilitando que infecções à distância ou repetidas também possam desencadear a inflamação na parede da artéria. Autoanticorpos estão presentes em concentração aumentada nos pacientes com aneurisma da aorta quando comparados com pacientes com doença oclusiva ou aorta normal[8]. Como em outras doenças autoimunes, a associação com alelos específicos do HLA já foi descrita[9].

Aumento de enzimas proteolíticas

É representado principalmente por um conjunto de mais de vinte diferentes enzimas chamadas de *matrix metaloproteinases* (MMP), que se caracterizam por sua atuação zinco-dependente, são normalmente produzidas por células endoteliais, células musculares lisas e fibroblastos, e estão envolvidas no *turn-over* e homeostasia da matrix extracelular da parede aórtica, sendo naturalmente inibidas pelo inibidor tecidual das MMP (TIMPS) e pelos inibidores do ativador do plasminogênio 1 e 2 (PAI). Diversas MMP têm sido detectadas em concentração aumentada na parede das aortas aneurismáticas, seja em estudos animais, em cultura de células, nas biópsias dos pacientes operados e identificadas até em dosagem sérica (o que possibilita a identificação de um marcador clínico). O aumento da expressão de MMP pode ser estimulado por citocinas produzidas pelas células inflamatórias (interleucinas e fator de necrose tumoral) e é detectado principalmente na camada adventícia da artéria[10]. O papel fundamental desse conjunto de enzimas é bem demonstrado pelo comportamento de animais de laboratório – "*knockout mice*", nos quais está ausente o gene para a produção de MMP-2 e MMP-9, e se observa que esses animais se tornam resistentes ao desenvolvimento de aneurismas[11]. As quantidades relativas das di-

ferentes enzimas também variam de acordo com a evolução temporal da doença, espelhando a modificação celular que acompanha a transição da fase inflamatória aguda para a crônica, a redução progressiva da celularidade na matrix extracelular[12,13] ou, ainda, os complexos mecanismos de indução/inibição entre elas próprias e seus inibidores naturais[14]. A redução de TIMPS parece ser o mecanismo mais importante na formação dos aneurismas torácicos[12].

Aumento do estresse oxidativo

É definido como dano tissular devido à produção aumentada e/ou redução da destruição de substâncias reativas ao oxigênio, como o óxido nítrico (ON), o superóxido (O_2^-), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o peroxidonitrito ($ONOO^-$) que, em conjunto, são altamente aterogênicas, produzem lesão ao DNA e apoptose. Vários estudos demonstram o aumento da atividade oxidativa nos pacientes com aneurisma da aorta abdominal[15], embora não se tenha certeza se como agente primário ou secundário a outras alterações (atividade pulsátil, hipertensão, inflamação). Diversos grupos celulares e enzimáticos são responsáveis pelo aumento da produção de substâncias reativas ao O_2 na parede aórtica, sendo a principal delas a NADPH oxidase. As substâncias reativas ao O_2 atuam aumentando a produção de fatores quimiotáticos, estimulando a inflamação e ativando as MMP.

Fatores mecânicos

O estresse de parede atua de preferência no segmento abdominal da aorta por conta da redução de seu conteúdo de elastina (unidades lamelares) em comparação com a aorta torácica, explicando a acentuada diferença em incidência entre as localizações. A redução dos vasa vasorum no segmento abdominal também pode ser um fator facilitador, reduzindo a perfusão local. A presença de trombo intravascular atua reduzindo a transmissão de pressão para a parede da aorta, porém não confere proteção ao vaso, uma vez que ele é um reservatório de enzimas proteolíticas maior que a própria parede da aorta, tornando-o agente facilitador à ruptura do vaso[15,16].

Na dissecção da aorta é a ruptura da íntima da aorta que permite ao sangue penetrar na parede aórtica e forçar a descontinuidade das camadas vasculares por extensões variáveis. Essa delaminação avança rapidamente ao longo do terço externo da média, mais delgado, possibilitando a ruptura para o pericárdio ou espaços pleurais, assim como fenômenos isquêmicos à montante e à jusante do orifício de entrada. Na dissecção do tipo A de Stanford os pacientes são geralmente mais jovens e a degeneração do tecido elástico é o achado mais comum, enquanto na dissecção do tipo B, a lesão é secundária a degeneração da média pelo uso e desgaste do envelhecimento, acometendo em geral pacientes mais idosos[17]. A ruptura é mais frequente na aorta proximal pelo seu maior diâmetro transverso (lei de Laplace) e porque a aorta descendente tem camada de sustentação adicional oferecida pela pleura parietal.

Aneurisma de aorta

Definição

O aneurisma da aorta é uma dilatação irreversível que excede seu diâmetro normal para idade e peso. É denominado aneurisma quando o diâmetro transversal da aorta exceder em uma vez e meia o diâmetro normal.

Aneurisma fusiforme é aquele em que toda a circunferência da aorta se encontra acometida e dilatada. No aneurisma sacular a dilatação é restrita a uma porção da parede aórtica, estando o restante da circunferência normal. Pseudoaneurisma é o termo utilizado quando a dilatação da aorta não envolve a íntima, o que pode ocorrer nos sítios de anastomoses, entre materiais protéticos, após trauma torácico fechado e em aneurismas micóticos.

Manifestações clínicas

Um dos aspectos mais importantes no manuseio dos pacientes com aneurisma da aorta é o momento ideal para a indicação do tratamento cirúrgico.

Aproximadamente 75% dos aneurismas da aorta são assintomáticos[24] e diagnosticados ao acaso em exames de rotina ou na investigação de outras doenças.

Quando sintomáticos, podem se manifestar como dor torácica, lombar ou abdominal, com ou sem instabilidade hemodinâmica. Nas situações de ruptura da aorta poderá ou não ocorrer exteriorização do sangramento; tamponamento cardíaco, hemotórax, hemomediastino, sangramento para o retroperitônio, sinal de Einstein, hematêmese, hemoptise, hemoptoicos. Quando houver o comprometimento da valva aórtica com insuficiência valvar o paciente poderá apresentar insuficiência cardíaca. Sinais ou sintomas relacionados ao efeito de massa da dilatação aneurismática secundária a compressão de estruturas adjacentes, como síndrome de veia cava superior, disfagia, insuficiência respiratória e disfonia também podem estar presentes. Poderão ocorrer fenômenos embóli-

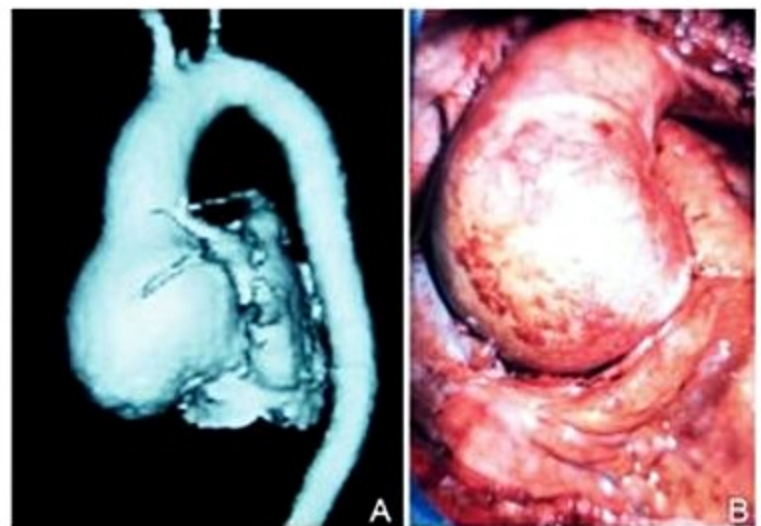



Figura 1. (A) Angiotomografia do aneurisma da aorta ascendente. (B) Fotografia intraoperatória do aneurisma da aorta ascendente.

cos manifestados como acidente vascular cerebral (AVC), infarto agudo do miocárdio (IAM) ou sinais de embolia periférica.

História natural

A história natural dos aneurismas da aorta torácica (AAT) é variada por conta do amplo espectro de etiologias, a falta de grandes séries de pacientes seguidos e ao fato de que parte das evidências disponíveis sobre os fatores de risco e a razão de crescimento derivar de estudos sobre os aneurismas da aorta abdominal (AAA).

Szilagyi et al.[18] observaram que em pacientes com AAA assintomáticos o risco de ruptura e sobrevivência em acompanhamento de até 10 anos dos pacientes não operados variou conforme o tamanho inicial desses aneurismas. O risco de ruptura foi de 19,5% para os aneurismas menores que 6 cm e de 43% para os maiores de 6 cm.

Guirguis e Barberem[19] em estudo prospectivo de portadores de AAA relacionaram o tamanho do aneurisma, a velocidade de expansão e o risco de ruptura. Observaram que aneurismas com diâmetros menores de 4 cm apresentaram expansão de 0,2 cm/ano e nos maiores que 4 cm expansão variada de 0,3 cm a 0,8 cm/ano. A incidência de ruptura em 6 anos de acompanhamento para aneurismas menores de 4 cm e de 4 cm a 5 cm foi, respectivamente, de 1 e 2% enquanto nos aneurismas maiores de 5 cm a incidência de ruptura aproximou-se dos 20%. Apesar da importante relação do tamanho do aneurisma e suas complicações, aneurismas pequenos também rompem. Darling[20] observou 39% de ruptura nos aneurismas menores de 6 cm de diâmetro, que durante evolução não foram operados.

Coady et al.[21] observaram comportamento semelhante nos AAT. O diâmetro médio relacionado à ruptura ou dissecção foi de 6 cm, e os aneurismas da aorta ascendente e arco romperam ou dissecaram com diâmetro médio de 6 cm e os da aorta descendente ou toracoabdominal com 7,2 cm. Os pacientes dessa série, portadores de síndrome de Marfan, apresentaram essas complicações com diâmetros menores de 5 cm. Dapunt et al.[22] observaram razão de crescimento maior nos aneurismas com diâmetro maior que 5 cm no momento do diagnóstico, experiência não compartilhada por Hirose et al.[23] que não observaram esses efeitos do tamanho sobre a velocidade de crescimento nos AAT.

Conduta terapêutica

A moderna cirurgia para a correção do aneurisma de aorta é profilática, algumas vezes terapêutica e raramente paliativa. A razão de ser profilática é evitar a ruptura da aorta com suas consequências. Independentemente da localização, fator etiológico e sintomas, a evolução de todos os aneurismas será a ruptura ou a dissecção da aorta. Portanto, a decisão de quando o paciente deve ou não ser encaminhado ao tratamento cirúrgico profilático leva em consideração o risco de ruptura associado às comorbidades relacionadas.

Quando o paciente apresentar sintomas relacionados ao aneurisma a cirurgia é justificada em bases terapêuticas, especialmente porque o risco de ruptura é maior, independentemente do diâmetro ou da localização. Contudo, ainda existe controvérsia para os pacientes assintomáticos.

Os aneurismas da aorta torácica assintomáticos devem ser encaminhados para o tratamento cirúrgico quando o seu diâmetro exceder os 5 cm, pela baixa mortalidade do procedimento (menor de 2%), associada ao risco de ruptura com diâmetros maiores de 5 cm[25-27]. Svensson et al.[28] mostraram que 12% dos seus pacientes com aneurismas de aorta apresentaram ruptura com diâmetros menores de 5 cm.

No InCor-HCFMUSP os aneurismas da aorta ascendente são operados quando apresentam diâmetro maior que 5,5 cm, seja pelo aumento do risco de ruptura que ocorre entre 5,5 cm e 6 cm (aumento abrupto de 30%) ou pela pior sobrevida que apresentam em 5 anos quando maiores que 6 cm (redução na expectativa de vida de 20 a 40%). Na ectasia anuloaórtica, com ou sem insuficiência aórtica associada, a possibilidade de correção da dilatação da aorta associada a preservação da valva aórtica permite que esse procedimento seja indicado mais precocemente, com diâmetro de 5 cm. Nas situações de valva aórtica bivalvulada, a substituição da aorta ascendente deve ser feita quando esta atingir 5 cm, assim como nos aneurismas saculares, pelos mesmos motivos de complicações. Em procedimentos associados, aorta ascendente com diâmetro maior ou igual a 4,5 cm também deve ser substituída. Os aneurismas do arco aórtico, pela morbidade neurológica do procedimento, são operados com diâmetro a partir de 6 cm. Os aneurismas da aorta descendente ou toracoabdominais, pela complexidade, pelos riscos de isquemia medular e esplâncnica, são operados quando maiores que 6,5 cm de diâmetro. O advento das próteses endovasculares permitiu, para lesões específicas, o tratamento com diâmetros menores, pela menor invasividade e risco do procedimento[29].

Pacientes portadores de síndrome de Marfan ou Ehler-Danlos têm indicação com diâmetros menores, entre 4,5 e 5 cm, pois, em função das alterações do tecido conectivo, apresentam risco aumentado de complicação (dissecção ou ruptura) com diâmetros menores[25-27].

Além do tamanho, a velocidade de crescimento transversal do aneurisma maior que 0,5 cm/6 meses ou 1 cm/ano é motivo de indicação de tratamento cirúrgico nos pacientes assintomáticos pelo risco de ruptura[25].

Dissecção de aorta

Definição

A dissecção da aorta é um evento patológico agudo, caracterizado pela delaminação da camada média, a partir de uma ruptura da íntima, criação de uma falsa luz por onde o sangue corre paralelamente à luz verdadeira por extensão variada. A ruptura da camada íntima ocorre principalmen-

te nos pontos de fixação do vaso onde a tensão superficial é maior, isto é, na junção sinotubular e no istmo da aorta.

Classificações

O tempo de início do evento da dissecção determina sua classificação em aguda ou crônica. Quando o início do evento é menor que 2 semanas define-se como dissecção aguda, processos mais tardios, como dissecção crônica.

Classificações levando em consideração o segmento da aorta acometido também foram propostas (Figura 2). A primeira foi proposta por DeBakey et al.[30] A dissecção é do tipo I quando houver acometimento da aorta ascendente com a delaminação estendendo-se pelo arco aórtico e aorta descendente por extensões variadas. Será do tipo II quando a delaminação se restringir a aorta ascendente e do tipo III quando a delaminação se estender a partir da artéria subclávia esquerda em direção ao diafragma (IIIa) ou até o abdome (IIIb). Outra conhecida classificação foi descrita por Daily et al.,[31] que define como Stanford tipo A quando ocorrer o comprometimento da aorta ascendente e Stanford tipo B quando o acometimento for a partir da artéria subclávia esquerda. Quando a delaminação acometer o arco aórtico, sem o comprometimento da aorta ascendente, classifica-se como Stanford tipo B, diferentemente do que se fazia anteriormente[30].

O reconhecimento dessas classificações é necessário, pois será importante no tratamento a ser empregado, em função da diferença de comportamento da moléstia conforme sua localização e tempo do acometimento.

Manifestações clínicas

A maioria dos pacientes portadores de dissecção aguda da aorta apresenta dor intensa, de início súbito, de caráter migratório e geralmente descrito como sensação de rasgamento ou pontada. A localização inicial da dor sugere o local do início da dissecção. Nas dissecções proximais, a dor começa no precórdio, irradia-se para pescoço, braços, mandíbula antes de migrar para as costas, região lombar ou membros inferiores. Nas dissecções distais, é preferencialmente referida como dor nas costas, irradiada para dorso, abdome ou membros inferiores. Difere da isquemia miocárdica pela infrequente associação com náusea e vômitos, pela intensidade crescente e possível isquemia de territórios adjacentes[32-34].

O acometimento das artérias emergentes da aorta ocorre em aproximadamente 30% dos pacientes com dissecção da aorta. O prejuízo da perfusão coronariana caracterizando angina pode ocorrer em até 3% dos pacientes; o comprometimento dos vasos do arco aórtico resultando em agitação psicomotora, perda da consciência e AVC pode acometer até 7% dos pacientes; o déficit motor em membros inferiores secundários à isquemia medular em 1 a 2,5% dos pacientes; a insuficiência renal está presente em 6 a 8% dos pacientes; a angina abdominal por isquemia mesentérica em 1,5% e a isquemia de membros inferiores por prejuízo da perfusão ilíaco-femoral em 13% dos pacientes[32-34].

O comprometimento da valva aórtica ocorre em torno de dois terços dos pacientes com dissecção proximal, e, em mais da metade dos casos, a insuficiência valvar é importante e acompanhada de dispneia, pela insuficiência cardíaca secundária a regurgitação aórtica[32-34].

O tamponamento cardíaco, um dos principais responsáveis pela instabilidade hemodinâmica desses pacientes com comprometimento proximal da aorta, pode estar presente entre 20 e 40% dos casos, variando conforme a brevidade do diagnóstico e encaminhamento do paciente para a correção cirúrgica. Pode também ocorrer ruptura da aorta descendente ou abdominal manifestada por meio de hemotórax, hemoperitônio ou sangramento para o retroperitôneo[32-34].

Figura 2. Classificação das dissecções da aorta proposta por DeBakey e Daily. Tipo I ou Stanford tipo A: delaminação da aorta ascendente que se estende por expansão variada da aorta descendente. Tipo II ou Stanford tipo A: delaminação da aorta ascendente que se restringe à aorta ascendente. Tipo III ou Stanford tipo B: delaminação da aorta descendente que se estende por expansão variada. IIIa: se for restrita a aorta descendente torácica e IIIb: se estender até a aorta abdominal.

História natural e conduta terapêutica

As dissecções agudas proximais (tipo I e II de DeBakey ou Stanford tipo A) deverão sempre ser encaminhadas para cirurgia o mais precocemente possível pela sua história natural: o risco de ruptura nas primeiras 24 a 48 h varia de 1 a 2% por hora e no final de 2 semanas apresenta mortalidade variável de 60 a 90% dos casos[35]. Já as dissecções distais (tipo III de DeBakey ou Stanford tipo B) apresentam comportamento mais benigno na fase aguda com mortalidade em torno de 10%, não justificando o tratamento cirúrgico, a não ser quando associadas às suas complicações de ruptura ou isquemia.

Quando a dissecção da aorta for crônica, as indicações do tratamento cirúrgico serão as mesmas das utilizadas para os aneurismas da aorta. Vale ressaltar que as dilatações secundárias a dissecção da aorta apresentam ruptura com diâmetros menores que aquelas secundárias ao aneurisma verdadeiro da aorta.

Variantes das dissecções da aorta torácica

Úlceras ateroscleróticas penetrantes

Descritas pela primeira vez por Shennan em 1934[36], as úlceras ateroscleróticas penetrantes (UAP) caracterizam-se por apresentarem placas ateromatosas que ulceram e desorganizam a lâmina elástica interna, penetrando profundamente por meio da íntima até a camada média da aorta. Presentes em pacientes com doença aterosclerótica avançada, essas placas podem provocar dissecção localizada intramedial, associada a grau variável de hematoma na parede da aorta, podendo se estender até a adventícia formando pseudoaneurismas, ou podem romper nas cavidades torácicas, mediastino e abdome[37].

Hematoma intramural

Descrito pela primeira vez por Krukenberg em 1920[38], o hematoma intramural foi considerado como uma dissecção aórtica sem ruptura da íntima. O hematoma intramural (HIM) supostamente se inicia pela ruptura dos vasa vasorum formando hematoma na camada média da aorta. Pode ocorrer espontaneamente em pacientes hipertensos, associado à UAP ou após traumatismos torácicos não penetrantes.

Manifestações clínicas (propostas por Coady, Rizzo e Elefteriades[39])

A maioria dos pacientes apresenta dores lancinantes no precórdio ou nas costas, de início súbito, podendo apresentar características migratórias (principalmente no HIM). Não costuma haver associação com eventos isquêmicos (diferente do que ocorre nas dissecções clássicas).

Os pacientes com dissecção tipo B, UAP e HIM (idade média, respectivamente, de 69,9, 73,9 e 74 anos) são mais idosos que aqueles portadores de dissecção do tipo A (média de 56,5 anos) ($p = 0,0001$).

Ocorre concomitância com o aneurisma de aorta abdominal em 42% das UAP e 29% dos HIM.

Geralmente, localizam-se na aorta torácica descendente, sendo a UAP em 89,5% das vezes e o HIM em 70,5%, em função da associação com a doença aterosclerótica.

A incidência de ruptura na fase aguda da UAP foi de 42% e no HIM de 35%. Com exceção de um paciente, todos os acometimentos da aorta ascendente evoluíram à ruptura durante a fase aguda.

Conduta terapêutica

Os pacientes portadores de dissecção atípica da aorta torácica requerem tratamento à semelhança dos portadores das dissecções clássicas da aorta.

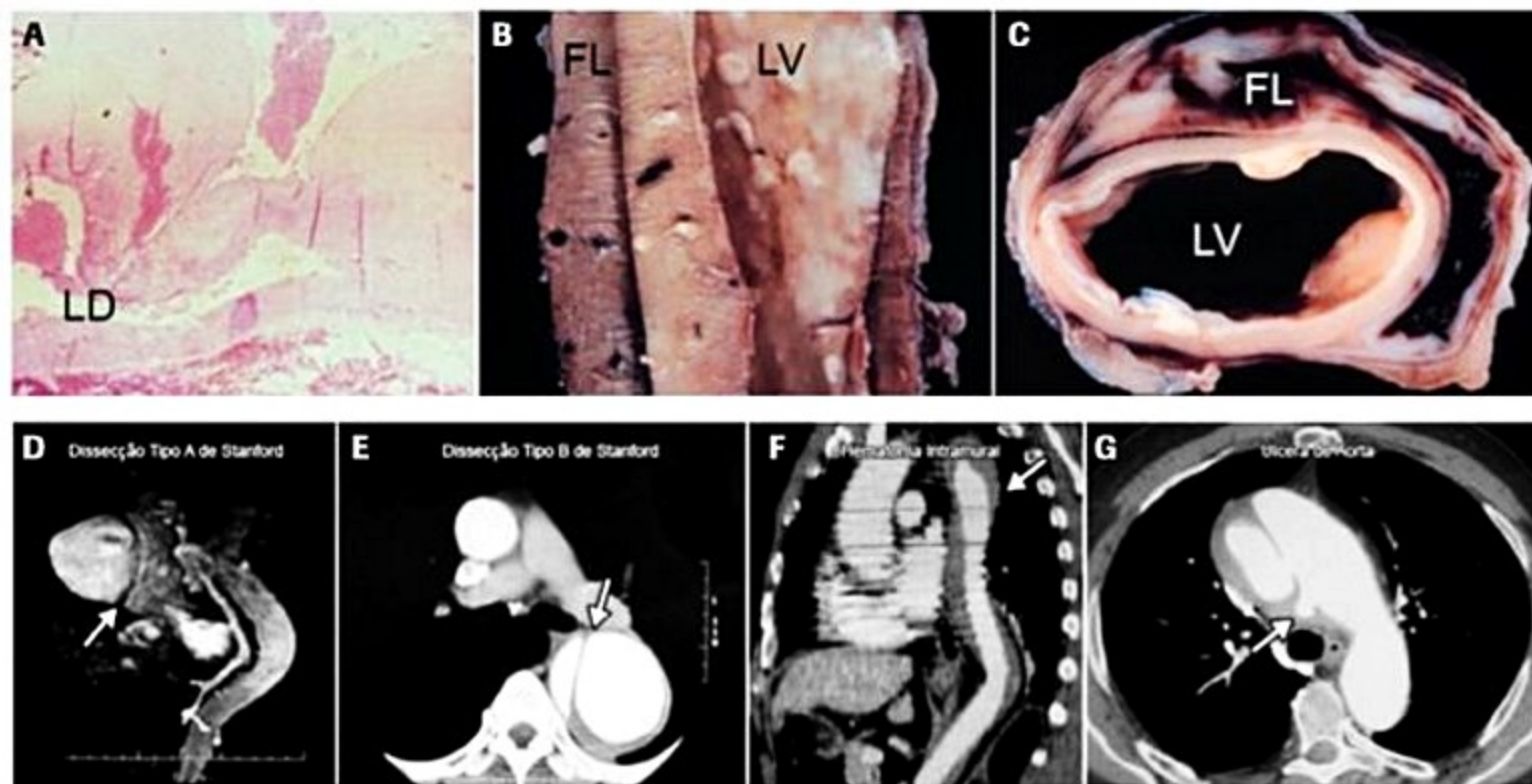



Figura 3. A: Fotografia de microscopia óptica (HE) da aorta ascendente delaminada (LD: lâmina de dissecção). B: Fotografia de peça anatômica de aorta torácica delaminada com identificação da falsa e verdadeira luz da aorta. C: Fotografia de peça anatômica de aorta ascendente delaminada com identificação da falsa e verdadeira luz da aorta. D: Fotografia de angiorressonânhcia da aorta torácica com dissecção crônica do tipo A de Stanford. E: Fotografia de angiotomografia de aorta torácica com dissecção crônica tipo B de Stanford. F: Fotografia de angiotomografia de aorta torácica com hematoma intramural do tipo B de Stanford. G: Fotografia de angiotomografia de aorta torácica com úlcera no arco aórtico e hematoma intramural na aorta ascendente.

LD: lâmina de dissecção; FL: falsa luz; LV: luz verdadeira.

Diagnóstico nas doenças da aorta torácica

O diagnóstico das doenças da aorta, quando não associado às suas complicações de ruptura ou dissecção, na maioria das vezes é achado ocasional de exame de rotina para investigação de outras doenças. Somente o aneurisma da aorta abdominal pode ser identificado secundariamente ao exame físico do paciente.

Historicamente o método clássico no estudo das doenças da aorta foi a arteriografia. Em função da invasividade do método, das suas limitações e de seus efeitos adversos, a angiografia é hoje um exame pouco utilizado.

A ecocardiografia, a tomografia e a ressonância magnética constituem modalidades não invasivas eficientes e comumente disponíveis para o estudo da aorta.

Aortografia

Historicamente proposto por Seldinger em 1953, esse método de visualização direta da aorta foi, até há pouco, considerado como a melhor forma para o diagnóstico das doenças da aorta. É capaz de mapear toda aorta e, por meio de imagem bidimensional, caracterizá-la tridimensionalmente completamente, fornecendo informações precisas sobre os seus ramos, orifícios de entrada e reentradas, locais de ruptura, ulcerações e pseudoaneurismas. Suas limitações se devem ao fato de proporcionar somente avaliação endovascular, não possibilitando a identificação de trombos ou do estado da parede da aorta. Pode apresentar complicações relacionadas ao uso de cateteres, ao uso de contraste (reações alérgicas e insuficiência renal), complicações neurológicas como o acidente vascular cerebral, convulsão, paraplegia, entre outras[40].

Ecocardiografia transesofágica (TEE)

A ecocardiografia fornece avaliação completa em relação às funções sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo e direito, ao funcionamento das valvas cardíacas, a espessura de parede do músculo cardíaco, a avaliação de isquemia regional e presença de derrame pericárdico. A visualização da aorta apresenta limitações principalmente na porção distal da aorta ascendente e na transição arco aórtico – aorta descendente pelo distanciamento dessas porções da aorta em relação ao esôfago (localização do transdutor) e pela interposição de estruturas como o brônquio fonte direito. O ecocardiograma transtorácico apresenta muitas limitações para o estudo da aorta torácica. A sua grande vantagem se deve ao fato de ser método de aquisição de imagem portátil, permitindo ser trazido à beira do leito para a rápida identificação do diagnóstico[41].

Tomografia computadorizada (CT)

Método diagnóstico não invasivo, cuja formação de imagem depende da atenuação radiográfica dos tecidos e dos meios de contraste para a visualização da imagem. Apresenta grande disponibilidade no nosso meio, é de rápida execução e possibilita imagens de reconstrução tridimensional com alta definição. É capaz de fornecer informações sobre as estruturas adjacentes à aorta, a espessura da parede ventricular, presença de calcificação de coronárias, de derrame pericárdico e suas alterações, das dimensões da aorta, sua extensão comprometida, sobre a presença de trombos, as características da parede da aorta, suas delaminações, hematomas, ulcerações, as principais ramificações e suas oclusões. As desvantagens da utilização desse método se relacionam à possibilidade de alergia ao contraste necessário e à insuficiência renal[40].

Ressonância magnética (RM)

Método diagnóstico cujas imagens baseiam-se na concentração do hidrogênio móvel do sangue e dos tecidos para gerar a imagem. Apresenta indicação semelhante à CT, alta de definição e possibilidade de reconstrução tridimensional de imagens. Apresenta vantagem em relação à CT por não expor o paciente à radiação ionizante, nem a administração de contrastes iodados. As desvantagens estão relacionadas ao custo mais elevado do exame, a execução demorada, não sendo, portanto, prático para os pacientes politraumatizados ou clinicamente instáveis e são contraindicados para pacientes portadores de próteses metálicas, tais como marca-passo ou clips cirúrgicos[40].

Tratamento medicamentoso

O tratamento clínico dos aneurismas da aorta torácica permanece controverso. O efeito do tratamento sobre a progressão da dilatação dos aneurismas da aorta e a sobrevida, em longo prazo, ainda não está completamente definido, sendo necessários estudos especificamente delineados para esse fim e acompanhamento mais longo dos pacientes.

Vários autores têm demonstrado benefício com o tratamento com betabloqueador no subgrupo de pacientes com síndrome de Marfan. Shores et al.,[42] em estudo prospectivo, randomizado e controlado, mostraram que o tratamento profilático com propranolol por via oral, em um período de acompanhamento de aproximadamente 10 anos, é efetivo em diminuir a velocidade de crescimento da dilatação da aorta em pacientes adultos com síndrome de Marfan e com dilatação leve a moderada da raiz da aorta. O estudo também mostrou curva de sobrevida significativamente melhor nos pacientes tratados em comparação ao grupo controle. Existem evidências de que o uso de atenolol também exerce efeito protetor sobre a aorta[43,44]. Esses resultados sugerem que o controle rigoroso da pressão arterial e da frequência cardíaca, com a diminuição do impulso da ejeção do ventrículo esquerdo na aorta, pode protegê-la. Os betabloqueadores constituem atualmente a principal terapia para prevenção da dilatação aórtica em pacientes com síndrome de Marfan. Pode-se supor que essas conclusões se aplicam também para os aneurismas da aorta torácica não relacionados à síndrome de Marfan, ampliando o uso clínico desses fármacos.

Os efeitos dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina também têm sido estudados. Yetman et al.[45] mostraram melhora da distensibilidade aórtica e redução

do seu índice de rigidez em pacientes com síndrome de Marfan tratados com enalapril em comparação com pacientes recebendo atenolol ou propranolol. Em estudo experimental, Habashi et al.[46] demonstraram que o bloqueador de receptor tipo I da angiotensina II pode prevenir a formação de aneurismas em modelo de camundongos com síndrome de Marfan, sugerindo a necessidade de mais estudos sobre o papel terapêutico do losartan em pacientes com síndrome de Marfan.

As estatinas também parecem ter efeito favorável na atenuação do crescimento dos aneurismas[47,48], podendo ser consideradas como mais uma opção para associação com os betabloqueadores.

A mudança de hábitos como a suspensão do tabagismo e do consumo de bebidas alcoólicas também pode ter papel importante na prevenção e tratamento dos aneurismas da aorta. Homens tabagistas são 7,6 vezes mais propensos a ter aneurisma da aorta abdominal que os não tabagistas. O risco permanece mesmo após a suspensão do tabagismo, sendo três vezes maior em ex-tabagistas. O declínio do risco é muito lento com o decorrer do tempo. A duração do tabagismo também é um fator importante, com cada ano de tabagismo somado ao risco relativo aumenta em 4%[49]. O consumo de bebidas alcoólicas também consiste em fator de risco para o aneurisma da aorta abdominal; níveis de consumo acima de 30 g/dia apresentam risco relativo ainda maior (1,6 vezes)[50].

Os pacientes com aneurismas de aorta devem evitar a realização de exercícios isométricos e levantamento de peso, pois ocasionam aumento da pressão intratorácica e da pressão arterial. Exercícios aeróbicos como caminhadas e bicicleta geralmente são seguros. Deve-se, no entanto, avaliar a resposta da curva pressórica durante o exercício, evitando elevações de pressão arterial acima de 180 mmHg[51].

Tratamento cirúrgico

Cirurgias da aorta ascendente

O tratamento cirúrgico convencional para os aneurismas da aorta ascendente com comprometimento da região sinotubular, associado à insuficiência aórtica, é a interposição de conduto valvulado com reimplante dos óstios coronarianos no enxerto. A operação proposta por Bentall e De Bono em 1966[52] é, há muito, es-

A B C

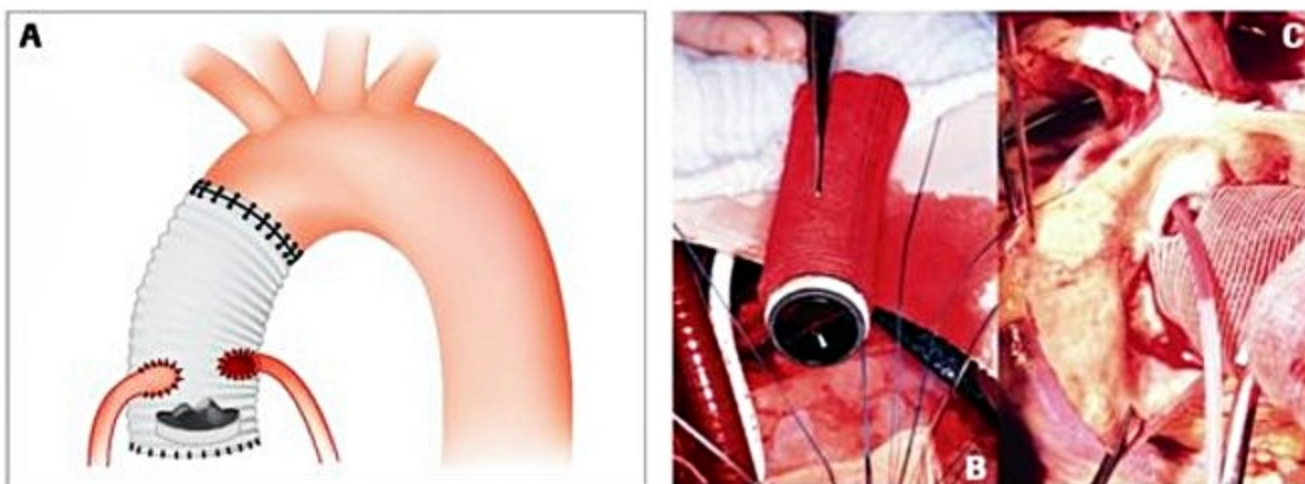



Figura 4. Operação de Bentall e De Bono. (A) Desenho esquemático da técnica operatória proposta por Bentall e De Bono. (B) Fotografia intraoperatória da interposição do tubo valvulado. (C) Fotografia intraoperatória do reimplante do óstio da coronária direita após o reimplante do óstio esquerdo.

A B

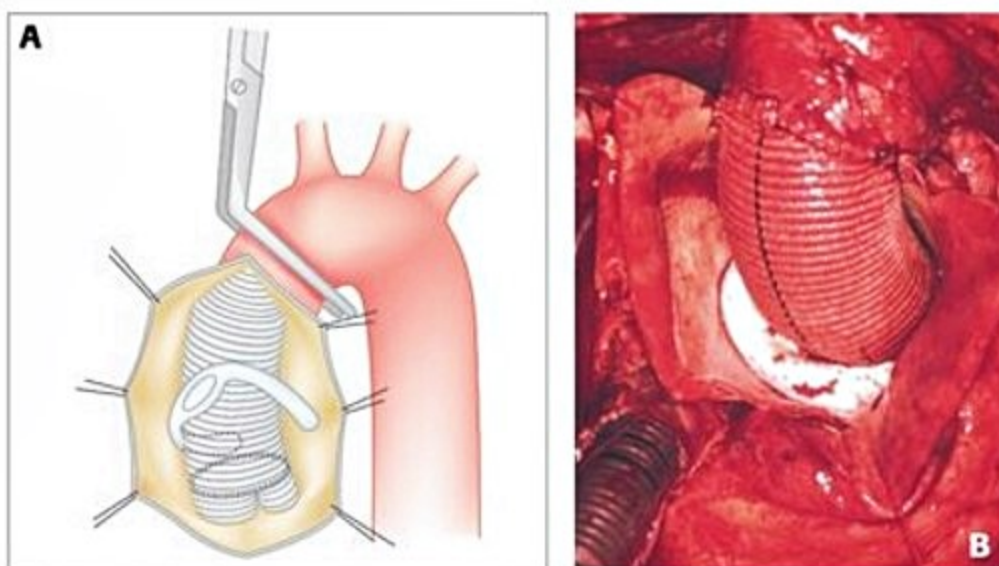



Figura 5. Operação de Cabrol. (A) Desenho esquemático da substituição da valva aórtica e da aorta ascendente por conduto valvulado e reimplante de enxerto tubular anastomosado entre os óstios coronarianos esquerdo e direito no conduto valvulado látero-lateralmente. (B) Fotografia intraoperatória da operação de Cabrol.

tabelecida na literatura pela sistematização técnica e excelência dos resultados imediatos e tardios (Figura 4). Outra operação clássica para o tratamento cirúrgico da aorta ascendente e valva aórtica relacionada à interposição de conduto valvulado é a operação de Cabrol[53] (Figura 5). Essa operação é utilizada hoje, principalmente em reoperações, quando a dissecção da aorta ascendente e dos óstios coronarianos representa risco adicional de lesão iatrogênica.

No entanto, problemas relacionados à necessidade de anticoagulação continuada pela presença da prótese valvular mecânica (fenômenos hemorrágicos, tromboembólicos e a endocardite infecciosa) estimularam o desenvolvimento de alternativas técnicas à utilização do conduto valvulado.

Com esse objetivo desenvolveu-se a operação da substituição radical da raiz da aorta com a preservação da valva aórtica. As duas operações descritas para esse fim foram as operações do remodelamento e a do reimplante, respectivamente propostas por Yacoub em 1983 e David e Feindel em 1992[54,55] (Figura 6).

Em ambas as operações é necessário a completa ressecção da porção proximal da aorta ascendente, preservando uma pequena rima de tecido de 3 a 5 mm do anel aórtico e pilares comissurais para posterior sutura no enxerto. Os óstios coronarianos também são dissecados e reparados como dois botões. Após a reavaliação dos folhetos da valva aórtica, continua-se o procedimento, desde que haja boa coaptação entre eles.

Na técnica do remodelamento, para a continuação do procedimento, recorta-se o enxerto escolhido longitudinalmente, dividindo-o em três, a fim de se formar os três novos seios de Valsalva. A seguir essas três "línguas" são suturadas nas rimas de aorta preparadas anteriormente. Completa-se a operação com o reimplante dos óstios coronarianos e a anastomose distal na aorta ascendente (Figura 7).

Na técnica do reimplante, o enxerto é fixado externamente, envolvendo o anel aórtico e pilares comissurais, abaixo dos folhetos da valva aórtica. A rima de aorta previamente preparada é suturada por dentro do enxerto fixando a valva aórtica. Completa-se o procedimento com o reimplante dos óstios coronarianos e a anastomose distal na aorta ascendente (Figura 8).

A diferença básica dos dois procedimentos é a falta da fixação anular que ocorre na técnica do remodelamento, possibilitando futura dilatação anular e recidiva da insuficiência aórtica, e a possibilidade da não reconstrução dos novos seios de Valsalva, na técnica do reimplante, que pode resultar na alteração da dinâmica da perfusão coronariana e possível traumatismo dos folhetos da valva aórtica no enxerto, resultando em lesão estrutural e posterior insuficiência aórtica[56,57].

O acompanhamento tardio comparativo mostra que, por meio da técnica do reimplante, houve uma menor recidiva da insuficiência aórtica, assim como uma menor necessidade de reintervenção[54,56].

Cirurgias do arco aórtico

As operações sobre o segmento do arco aórtico evoluíram em paralelo às técnicas de proteção cerebral, uma vez que a interrupção do fluxo sanguíneo nessa região é necessária para a interposição do enxerto ramificado ou não no arco aórtico.

Os principais métodos de proteção cerebral para as cirurgias no arco aórtico são:

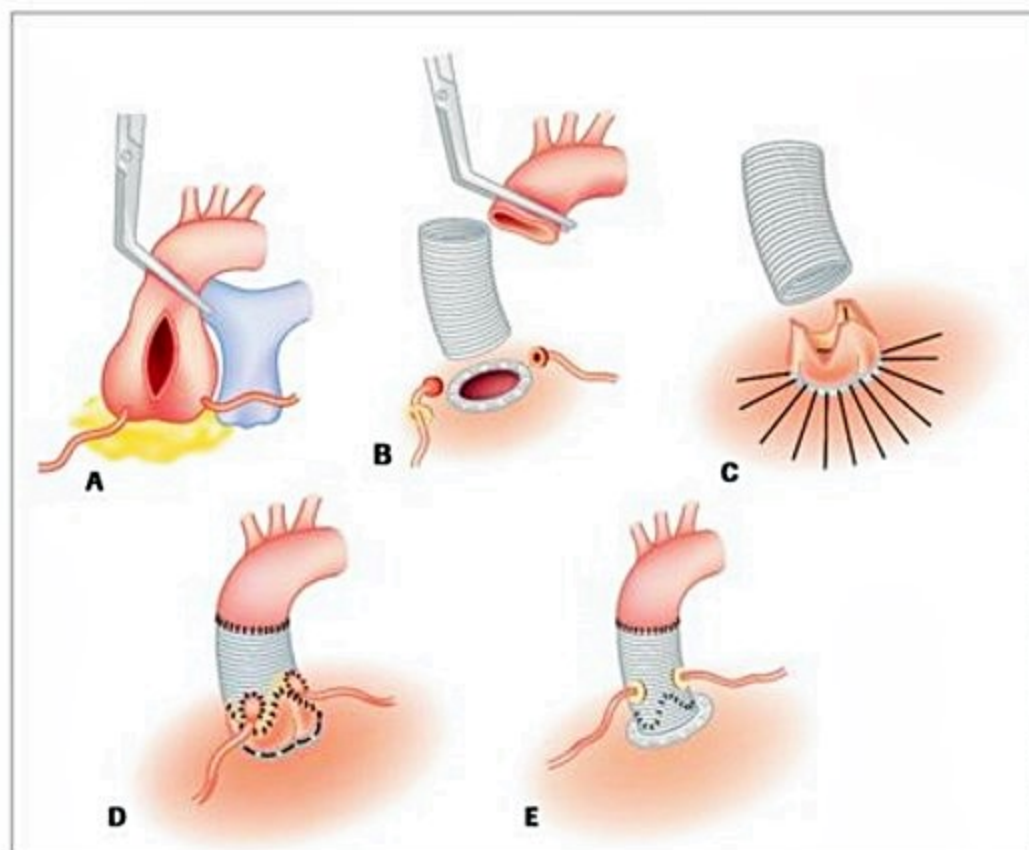



Figura 6. Desenho esquemático das operações de substituição radical da aorta ascendente com preservação da valva aórtica. (A) Abordagem direta do aneurisma da aorta ascendente. (B) ressecção de toda a aorta ascendente comprometida e isolamento dos óstios coronarianos dissecados. (C) Valva aórtica, pilares comissurais e pequena rima de aorta preservados com pontos de reparo, passados no plano subvalvar aórtico. (D) Aspecto final da operação com a substituição radical da aorta ascendente e preservação da valva aórtica – operação do remodelamento. (E) Aspecto final da operação com a substituição radical da aorta ascendente e preservação da valva aórtica (o enxerto envolve externamente os pilares comissurais e a sua fixação no tubo é feita por dentro do tubo) – operação de reimplante.

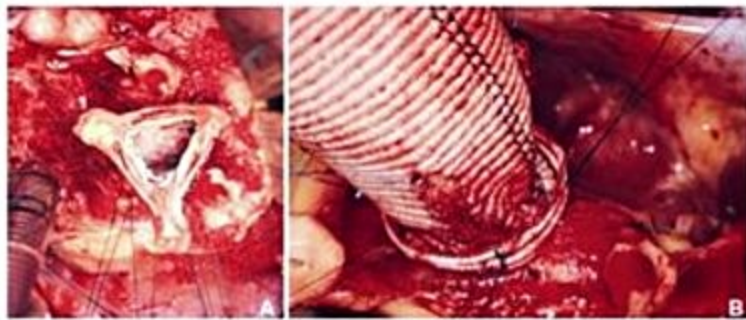



Figura 7. (A) Fotografia intraoperatória ilustrando a ressecção completa da aorta ascendente, de modo que permanecem somente a valva nativa, os pilares comissurais e os óstios coronarianos. (B) Fotografia intraoperatória ilustrando o enxerto suturado reconstruindo os seios de Valsalva e o anel tubular colocado na base dessa neoaorta, fixado em parte do esqueleto fibroso do coração e do anel aórtico para impedir a dilatação futura da porção proximal da aorta.

1. A parada circulatória total em hipotermia profunda. Por meio dessa técnica é possível, com a redução do metabolismo cerebral, tempo para as correções mais simplificadas das anomalias do arco aórtico (redução de 5 a 7% do metabolismo para cada grau centrígrado que é abaixada a temperatura). Apresenta como vantagens campo operatório exangue e a não manipulação da aorta, que pode reduzir o risco de embolia cerebral, além de ser procedimento simples que não precisa de equipamento adicional. A desvantagem está relacionada ao limitado tempo de segurança obtido na parada circulatória total (em torno de 30 minutos na temperatura de 15°C a 18°C)[58].

2. A associação da perfusão cerebral retrógrada pela veia cava superior à hipotermia profunda com fluxo entre 100 e 500 mL/min, para manter pressão de perfusão entre 15 e 25 mmHg. Apesar de toda controvérsia, essa técnica confere benefício adicional de proteção cerebral pela possibilidade de retirada de debris embólicos, manutenção da hipotermia cerebral e pelo fato de conferir parcial suporte metabólico e de perfusão, estendendo por um pequeno período, a segurança de tempo para se atuar no arco aórtico[59].

3. A perfusão anterógrada seletiva pelo tronco braquiocefálico, ou artéria subclávia direita e carótida esquerda, associada a hipotermia moderada (25°C a 28°C) é hoje o método mais efetivo de proteção cerebral, pois permite "tempo ilimitado" de parada circulatória sistêmica, perfusão cerebral contínua com pressão entre 50 e 70 mmHg, resfriamento cerebral homogêneo em hipotermia moderada, menor incidência de desordens neurológicas transitórias e definitivas, permitindo qualquer tipo de intervenção sobre o arco aórtico[60].

As operações do arco aórtico permitem sua substituição completa com o reimplante dos vasos da base em ilha ou ramo a ramo (Figura 9). Mais recentemente, com o avanço das técnicas endovasculares de tratamento das doenças da aorta, esse segmento da aorta pode ser revestido internamente por uma endoprótese, seus ramos ligados proximalmente após a revascularização individualizada deles por enxerto protético anastomosado na aorta ascendente.

Cirurgias na aorta descendente e toracoabdominal

As operações sobre esse segmento da aorta apresentam morbimortalidade elevada, principalmente em função das complicações relacionados à isquemia medular.

A isquemia medular pode ocorrer em três períodos distintos:

1. Durante o clampeamento da aorta descendente. Durante esse período, ocorre um aumento súbito da pós-carga, que pode ser prejudicial à função ventricular esquerda, aumento da pressão do liquor cefalorraquidiano, em função da estimulação dos barorreceptores aórticos e hipertensão no cérebro, e hipotensão acentuada dos territórios situados distalmente ao clampe da aorta. Após 30 minutos, o risco de paraplegia acentua-se rapidamente[61]. As medidas a serem tomadas durante esse período, que reduzirão a incidência de paraplegia são: drenagem liquórica a fim de manter pressão do liquor em torno de 10 mmHg, assistência circulatória esquerda do átrio

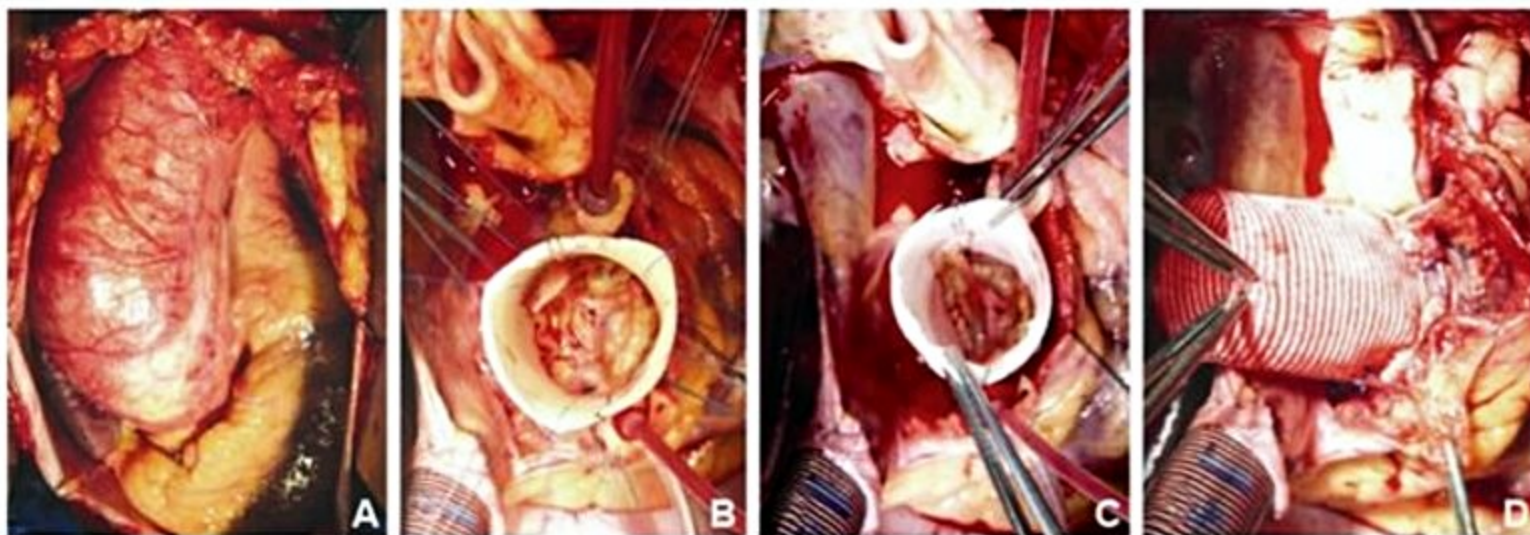



Figura 8. (A) Fotografia intraoperatória do aneurisma da aorta ascendente. (B) Após a passagem dos pontos no plano subvalvar e no enxerto, este é fixado na via de saída do ventrículo esquerdo. (C) Fixação dos pilares comissurais e anel aórtico no enxerto que oferece sustentação externa a essa estrutura. (D) Reimplante dos óstios coronarianos no enxerto ilustrando o aspecto final da operação com a substituição radical da aorta ascendente e a preservação da valva aórtica.

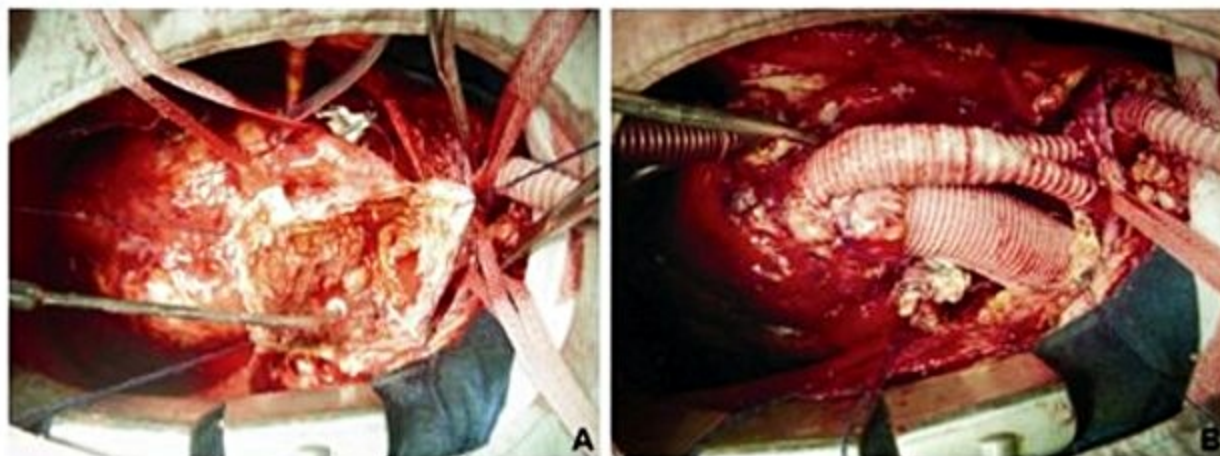



Figura 9. (A) Fotografia intraoperatória do aneurisma de arco aórtico sendo aberto para correção cirúrgica (observe a grande quantidade de trombo e placas de cálcio que caracterizam a doença aterosclerótica avançada). (B) Aspecto final da substituição do arco aórtico por enxerto protético de poliéster com o reimplante dos vasos da base (tronco braquiocefálico e carótida esquerda anastomosados em enxerto bifurcado interposto na aorta ascendente).

esquerdo para a aorta distal com fluxo entre 1.500 a 2.500 mL/min para manter pressão de perfusão distal em torno de 70 mmHg e hipotermia moderada (32ºC)[62].

2. Após a remoção do clampe, caso não sejam perfundidas as artérias espinhais importantes. A lesão ocorrerá por manutenção da isquemia quando não houver o adequado reimplante das artérias intercostais ou associados aos fenômenos de lesão por reperfusão.

3. Paraplegia no pós-operatório tardio. Fenômeno que pode ocorrer desde horas até dias após a correção cirúrgica, e que está relacionado ao desequilíbrio de perfusão medular em função de circulação colateral precária.

Cuidados específicos são necessários durante a intervenção cirúrgica desses pacientes: monitorização arterial e venosa invasiva, monitorização da pressão liquórica para drenagem do liquor (10 mmHg) e manutenção da pressão de perfusão aórtica distal feita de forma ativa com assistência circulatória.

Com o paciente em decúbito mediolateral direito com os ombros a 60º e o quadril a 30º em relação à mesa cirúrgica é feita a incisão visando à toracofrenolaparotomia com abordagem extraperitonial da aorta. Nos TAAA tipo I e II, a toracotomia é realizada no 5º ou 6º espaço intercostal esquerdo (EICE); nos TAAA tipo III no 7º EICE e nos TAAA tipo IV no 9º EICE. Uma vez abordada a cavidade pleural, a incisão do diafragma é feita de forma circular para proteger o nervo frênico, a mais ou menos 2 cm do gradeado costal. A dissecção da aorta descendente proximal é cuidadosa com identificação dos nervos vago e laríngeo recorrente. O acesso da aorta abdominal é transperitonial com abordagem da aorta no retroperitônio lateralmente ao cólon esquerdo e, na extensão distal, é importante identificar o ureter esquerdo. Com a rotação medial das vísceras (baço, estômago, intestinos e rim esquerdo) há a exposição da aorta abdominal e dos seus ramos; tronco celíaco, artéria mesentérica superior e artéria renal esquerda (Figura 10).

A assistência circulatória ou a CEC podem ser realizadas por meio de cânula inserida diretamente pela veia pulmonar inferior esquerda e artéria femoral esquerda ou aorta distal (podendo-se utilizar a veia femoral esquerda para drenagem venosa) (Figura 11).

A correção da aorta é feita de forma escalonada, com clampeamento progressivo na aorta conforme vão sendo realizadas as anastomoses. Depois de iniciada a assistência circulatória, o clampe proximal é colocado após a emergência da artéria subclávia esquerda e outro mais distal, na aorta torácica média descendente. A área aórtica com-

Figura 10. Fotografia intraoperatória: (A) Abordagem retroperitoneal da aorta abdominal após incisão circular no diafragma com rotação medial das vísceras. (B) Isolamento da aorta abdominal. (C) Aorta torácica descendente e abdominal isoladas, paciente pronto para ser colocado em assistência circulatória.

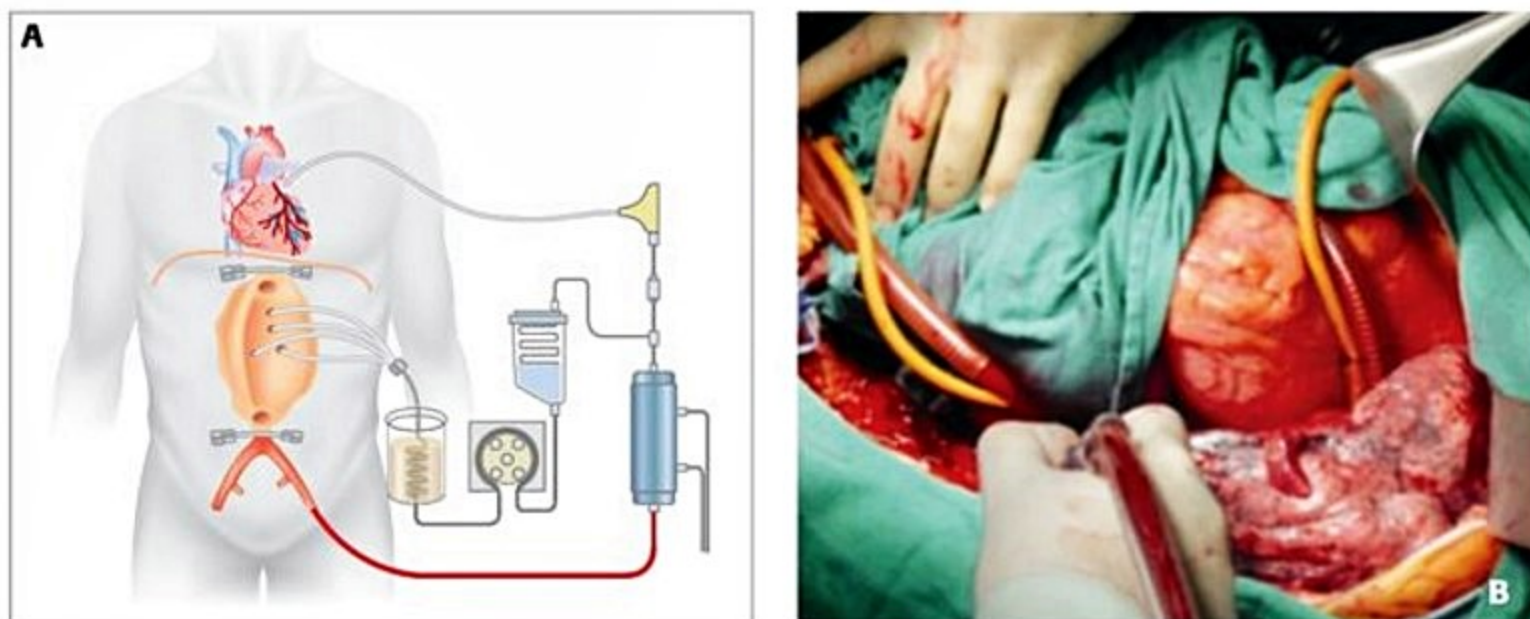



Figura 11. (A) Desenho esquemático do paciente submetido a correção do aneurisma toracoabdominal utilizando-se dos recursos da assistência circulatória da CEC. (B) Fotografia intraoperatória das cânulas da assistência circulatória instaladas na veia pulmonar inferior esquerda e aorta distal.

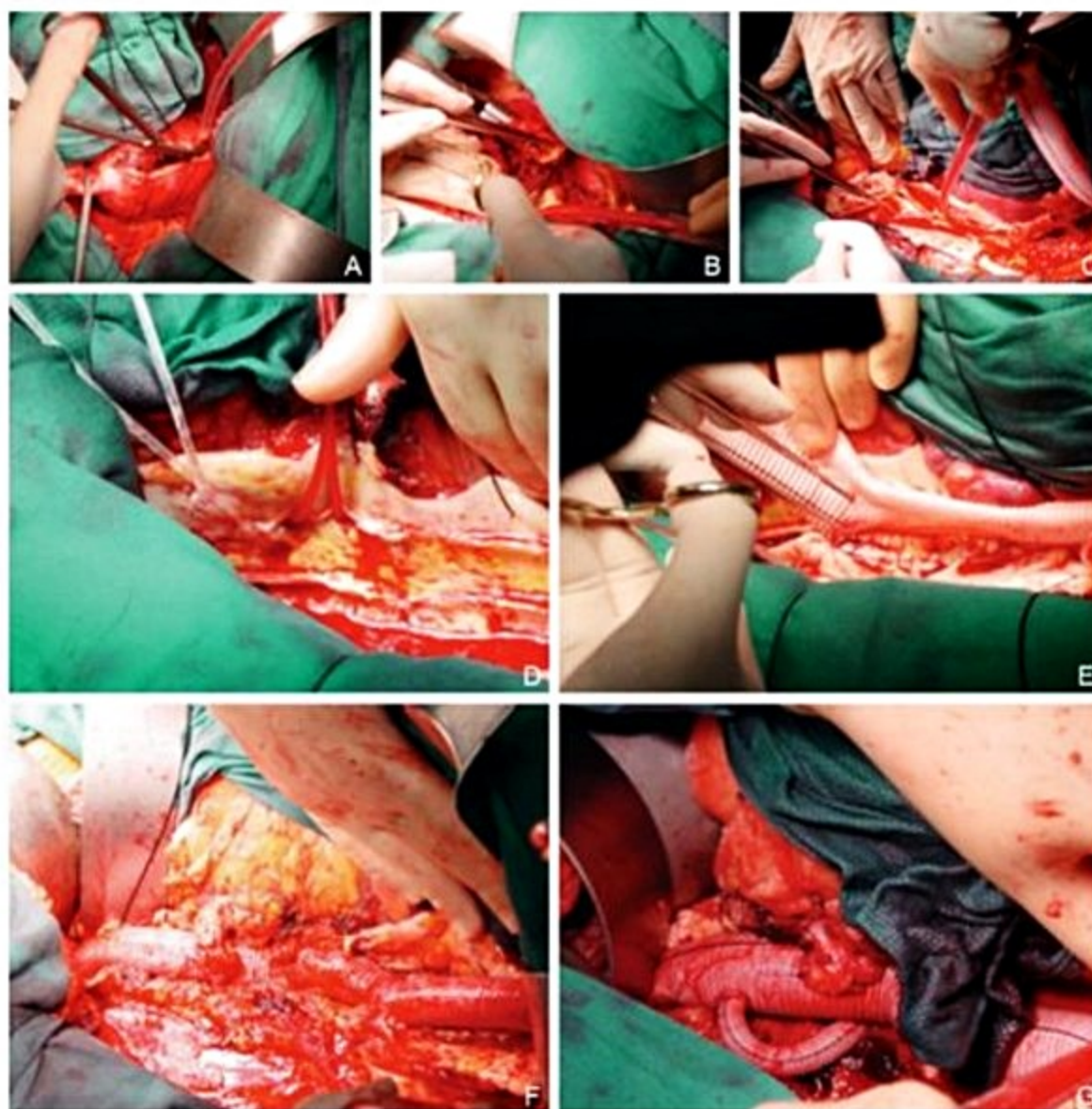



Figura 12. Fotografia intraoperatória da operação para a correção do TAAA. A: Em assistência circulatória, com o clampeamento proximal da aorta após a artéria subclávia esquerda, por meio da aorta torácica média descendente, a aorta é abordada. B: Preparo da aorta (boca proximal) para anastomose T-T com o enxerto tubular. C: Após a sutura proximal, os segmentos da aorta torácica distal e abdominal são preparados para a correção do TAAA. D: Identificação das artérias viscerais seguida da perfusão intermitente das artérias renais com solução cristaloide fria e perfusão contínua do tronco celíaco e artéria mesentérica superior com o sangue. E: Reimplante em ilha (látero-lateral) das artérias intercostais T8-L1 no enxerto tubular. F: Aspecto final da "neo" aorta do paciente com reimplante da artéria renal esquerda separada dos outros três vasos pela distância entre eles. G: Aspecto final da "neo" aorta de outro paciente com reimplante da artéria renal esquerda direto na prótese e da artéria renal direita interposta com enxerto tubular mais fino.

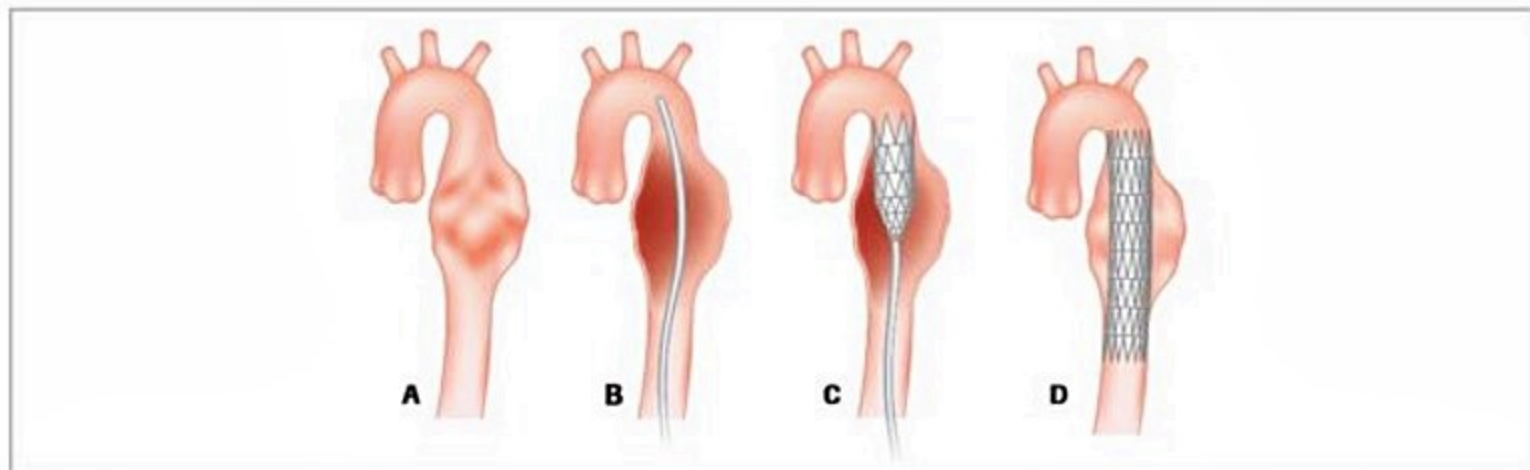



Figura 13 Desenho esquemático da utilização do *stent* de aorta na correção das doenças da aorta descendente (aneurisma, dissecção, UAP ou HIM – o tratamento endovascular com prótese autoexpansível é recurso alternativo às interposições de tubo de dacron). A: desenho esquemático do aneurisma da aorta descendente. B: Introdução do cateter guia pela artéria femoral esquerda. C: Introdução endovascular do dispositivo (*stent*). D: Desenho do *stent* de aorta aberto, excluindo o aneurisma da aorta descendente da circulação.

preendida entre as duas pinças é aberta e as paredes são reparadas. O enxerto tubular selecionado é suturado na aorta proximal, o clampe na aorta torácica média descendente é removido e posicionado na aorta abdominal infrarrenal. As artérias intercostais inferiores de aproximadamente T8 a L2 serão preservadas *in situ* e reimplantadas no enxerto em ilha sempre que possível (laterolateral). Após o término do reimplante das intercostais, o clampe proximal é removido e recolocado após a última anastomose restaurando o fluxo das artérias intercostais. A seguir identificam-se os óstios do tronco celíaco, da mesentérica superior e das artérias renais. É frequente, nesse momento, a infusão de soluções renoplégicas, de forma intermitente, a fim de conferir proteção renal. O tronco celíaco e a mesentérica superior podem ser mantidos perfundidos com sangue durante a CEC. A seguir são implantados os vasos abdominais citados conjuntamente ou individualmente, a depender da distância que os separam entre si. Restabelecido o fluxo visceral com o reposicionamento distal do clampe, conclui-se o procedimento com a anastomose distal na aorta abdominal ou nas ilíacas conforme a extensão da doença (Figura 12).

O controle rigoroso da pressão liquórica deve persistir até as primeiras 72 h e a analgesia intensa por cateter peridural enquanto for necessária.

Por meio do recente desenvolvimento e uso clínico das próteses vasculares autoexpansíveis, os *stents* de aorta são hoje a opção terapêutica com possibilidade de resolução da maioria das doenças da aorta descendente com menor incidência de paraplegia e mortalidade, permitindo recuperação mais precoce dos pacientes (Figura 13). As limitações dessa forma de tratamento estão relacionadas às características anatômicas dos locais de ancoragem das endopróteses e das vias de acesso por onde serão introduzidas.

Referências bibliográficas

1. Hager A, Kaemmerer H, Rapp-Bernhardt U, Blücher S, Rapp K, Bernhardt TM. Diameters of the thoracic aorta throughout life as measured with helical computed tomography. J Thorac Cardiovasc Surg. 2002;123:1060-6.
2. Michel JB, Thaunat O, Houard X, Meilhac O, Caligiuri G, Nicoletti A. Topological determinants and consequences of adventitial responses to arterial wall injury. Art Throm Vasc Biol. 2007;27(6):1259-68.
3. Yoshimura K, Aoki H, Ikeda Y, Fujii K, Akiyama N, Furutani A. Regression of abdominal aortic aneurysm by inhibition of c-Jun N-terminal kinase. Nat Med. 2005;11(12):1330-8.
4. Darling RC, Brewster DC, Darling C, LaMuraglia GM, Moncure AC, Cambria RP, et al. Are familial abdominal aneurysms different? J Vasc Surg 1989;10:39-43.
5. Sandford RM, Brown MJ, London NJ, Sayers RD. The genetic basis of abdominal aortic aneurysms: a review. Eur J Vasc Endovasc Surg 2007;33(4):381-90.
6. Lederle FA, Nelson DB, Joseph AM. Smokers' relative risk for aortic aneurysm compared with other smoking-related diseases: a systematic review. J Vasc Surg. 2003;38(2):329-34.
7. Brady AR, Thompson SG, Fowkes FG, Greenhalgh RM, Powell JT. UK Small Aneurysm trial participants. Abdominal aortic aneurysm expansion: risk factors and time intervals for surveillance. Circulation. 2004;110(1):16-21.
8. Brophy CM, Reilly JM, Walker Smith GJ, Tilson MD. The role of inflammation in non-specific abdominal aortic aneurysms disease. Ann Vasc Surg. 1991;5:229-33.
9. Lindholt JS, Shi GP. Chronic inflamation, immune response, and infection in abdominal aortic aneurysms. Eur J Vasc Endovasc Surg 2006;31:453-63.
10. McMillan WD, Pearce WH. Inflammation and cytokine signaling in aneurysms. Ann Vasc Surg. 1997;11(5):540-5.
11. Longo GM, Xiong W, Greiner TC, Zhao Y, Fiotti N, Baxter BT. Matrix metalloproteinases 2 and 9 work in concert to produce aortic aneurysms. J Clin Invest. 2002;110(5):625-32.
12. Schmoker JD, McPartland KJ, Fellinger EK, Boyum J, Trombley L, Ittleman FP, et al. Matrix metalloproteinase and tissue inhibitor expression in atherosclerotic and nonatherosclerotic thoracic aortic aneurysms. J Thorac Cardiovasc Surg 2007;133(1):155-61.
13. Barbour JR, Stroud RE, Lowry AS, Clark LL, Leone AM, Jones JA. Temporal disparity in the induction of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases after thoracic aortic aneurysm formation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006;132:788-95.
14. Xiong W, Knispel R, Mactaggart J, Baxter T. Effects of tissue inhibitor of metalloproteinase 2 deficiency on aneurysm formation. J Vasc Surg. 2006;44:1061-6.
15. Mccormick ML, Gavrilla D, Weintraub NL. Role of oxidative stress in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. Art Thromb Vasc Biol. 2007;27(3):461-9.
16. Fontaine V, Jacob MP, Houard X, Rossignol P, Plissonnier D, Angles-Cano E, et al. Involvement of the mural thrombus as a site of protease release and activation in human aortic aneurysms. Am J Pathol. 2002;161(5):1701-10.
17. Coady MA, Rizzo JA, Hammond GL, Puera JG, Kopf GS, Elefterides JA. Penetrating ulcer of thoracic aorta: what is it? How do we recognize it? How do we managed it? J Vasc Surg. 1998;27(6):1006-16.
18. Szilagyi DE, Smith RF, DeRusso FJ, Elliot JP, Sherrin FW. Contribution of abdominal aortic aneurysmectomy to prolongation of life. Ann Surg. 1966;164(4):678-99.
19. Guirguis EM, Barber GG. The natural history of abdominal aortic aneurysms. Am J Surg. 1991;162(5):481-3.
20. Darling RC. Ruptured arteriosclerotic abdominal aortic aneurysms: a pathologic and clinical study. Am J Surg. 1970;119(4):397-401.
21. Coady MA, Rizzo JÁ, Hammond GL, Mandapati D, Darr U, Kopf GS, et al. What is the appropriate size criterion for resection of thoracic aortic aneurysms? J Thorac Cardiovasc Surg. 1997;113(3):476-91.
22. Dapunt OE, Galla JD, Sadeghi AM, Mezrow CK. De Asla RA, Quintana C, et al. The natural history of thoracic aortic aneurysms. J Thoracic Cardiovasc Surg. 1994;107(5):1323-33.
23. Hirose Y, Hamada S, Takamiya M, Imakitas Naito H, Nishimura T. Aortic aneurysms: growth rates measured with CT. Radiology. 1992;185(1):249-52.
24. Darling RC, Messina CR, Brewster DC, Ottinger LW. Autopsy study of unoperated abdominal aortic aneurysms: the case for for early resection. Circulation. 1976;56(2):161.
25. Yun KL. Ascending aortic aneurysm and aortic root disease. Coron Art Disease. 2002;13:70-84.

26. Svensson LG, Sun J, Nadolony E, Kimmel WA. Prospective evaluation of minimal blood use for ascending aorta and aortic arch operations. Ann Thorac Surg. 1995;59:1501-8.
27. Crawford ES, Hess KR, Cohen ES, Coselli JS, Safi HJ. Rupture aneurysm of the descending thoracic and thoracoabdominal aorta: analysis according to size and treatment. Ann Surg. 1991;213:417-25.
28. Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, Coselli JS, Safi HJ. Dissection of the aorta and dissecting aortic aneurysms: improving early and long-term surgical results. Circulation. 1990;82(5):24-38.
29. Dias RR. Quando indicar o tratamento cirúrgico do aneurisma da aorta torácica? J SOCESP. 2004;4:5.
30. DeBakey ME, Henley WS, Cooley DA, Morris GC Jr., Grawford ES, Beall AE Jr. Surgical management of dissecting aneurysms of the aorta. J. Thorac Cardiovasc Surg. 1965;49:130-49.
31. Daily PO, Trueblood W, Stinson EB, Wuerflein RD, Shumway NE. Management of acute aortic dissections. Ann Thorac Surg. 1970;10:237-47.
32. Crawford ES, Svensson LG, Coselli JS, Safi HJ, Huss KR. Aortic dissection and dissecting aortic aneurysms. Ann Surg. 1988;208:254-73.
33. Kazui T, Washiyama N, Bashar AHM, Terada H, Suzuki T, Ohkura K, et al. Surgical outcome of acute type A aortic dissection: analysis of risk factors. Ann Thorac Surg. 2002;74:75-82.
34. Apaydin A, Buket S, Posacioglu H, Islamoglu F, Calkarer T, Yagdi T, et al. Perioperative risk for mortality in patients with acute type A aortic dissection. Ann Thorac Surg. 2002;74:2034-9.
35. Coady MA, Rizzo JÁ, Goldstein LJ, Elefteriades JÁ. História natural, patogênese e etiologia dos aneurismas e dissecções da aorta torácica. Clin Cardiol Am N. 1999;17(4):836-9.
36. Shennan T. Dissecting aneurysms. Medical Research Council, Special Report Series, n. 193, 1934.
37. Cooke JP, Kazmier FJ, Orszulak TA. The penetrating aortic ulcer: Pathologic manifestations, diagnosis, and management. Mayo Clin Proc. 1988;63:718-25.
38. Neinaber CA, Von Kodolitish Y, Peterson B, Loose R, Helmchen U, Haverich A, et al. Intramural hemorrhage of th e aorta: diagnostic and therapeutic implications. Circulation. 1995;92:1465-72.
39. Coady MA, Rizzo JÁ, Elefteriades JÁ. Variantes patológicas de dissecções da aorta torácica. Clin Cardiol Am N. 1999;17(4):868-71.
40. Svensson LG, Crawford ES. Aortic dissection and aortic aneurysm surgery: clinical observations, experimental investigations and statistical analyses. Curr Probl Surg. 1992;29:819-912.
41. Konstadt SN, Reich DL, Quintana C, Lurj M. The ascending aorta: how much does transesophageal echocardiography see? Anesth Analg. 1994;78:240-4.
42. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term (beta)-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. N Engl J Med. 1994;330(19):1335-41.
43. Salim MA, Alpert BS, Ward JC, Pyeritz RE. Effect of beta-adrenergic blockade on aortic root rate of dilation in the Marfan syndrome. Am J Cardiol. 1994;74(6):629-33.
44. Baumgartner D, Baumgartner C, Schermer E, Engl G, Schweigmann U, Matyas G. Different patterns of aortic wall elasticity in patients with Marfan syndrome: a noninvasive follow-up study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006;132(4):811-9.
45. Yetman AT, Bornemeier RA, McCrindle BW. Usefulness of enalapril versus propranolol or atenolol for prevention of aortic dilation in patients with the Marfan syndrome. Am J Vardiol. 2005;95(9):1125-7.
46. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD, Loeys BL, Cooper TK. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. Science. 2006;312(5770):117-21.
47. Schouten O, van Laanan JH, Boersma E, Vidakovic R, Feringa HH, Dunkelgrun M. Statins are associated with a reduced infrarenal abdominal aortic aneurysm growth. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2006;32:21-6.
48. Sukhiju R, Aronow WS, Sandhu R, Kakar P, Babu S. Mortality and size of abdominal aortic aneurysm at long-term follow-up of patients not treated surgically and treated with and without statins. Am J Cardiol. 2006;97(2):279-80.
49. Wilmink TB, Quick CR, Day NE. The association between cigarette smoking and abdominal aortic aneurysms. J Vasc Surg. 1999;30(6):1099-105.
50. Wong DR, Willett WC, Rimm EB. Smoking, hypertension, alcohol consumption, and risk of abdominal aortic aneurysm in men. Am J Epidemiol. 2007;165(7):838-45.
51. Isselbacher EM. Thoracic and abdominal aortic aneurysms. Circulation. 2005;111(6):816-28.
52. Bentall HH, De Bono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta. Thorax. 1968;23:338-9.
53. Cabrol C, Pavie A, Gandjbakhch I, e Villemont JP, Guiraudon G, Laughlin L, t al. Complete replacement of ascending aorta with reimplantation of coronary arteries. New surgical approach. J Thorac Cardiovasc Surg. 1981;81:309-15.
54. Sarsan MAI, Yacoub M. Remodeling of the aortic valve annulus. J Thorac Cardiovasc Surg. 1993;105:435-8.
55. David TE, Feindel CM. An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. J Thorac Cardiovasc Surg. 1992;103:617-22.
56. Feindel CM, David TE. Aortic valve sparing operations: basic concepts. Intern J Cardiol. 2004;97:61-6.
57. Bethea BT, Fitton TP, Alejo DE, Baoreiro CJ, Catlaneo SM, Dietz HC, et al. Results of aortic valve sparing operations: experience with remodeling and reimplantation procedures in 65 patients. Ann Thorac Surg. 2004;78:767-72.
58. McCullough JN, Zhang N, Reich DL, Juronen TS, Klein JJ, Aspielvogel D, et al. Cerebral metabolic suppression during hypothermic circulatory arrest in humans. Ann Thorac Surg. 1999;67: 1895-9.
59. Coselli JS, LeMaire AS. Experience with retrograde cerebral perfusion during proximal aortic surgery in 290 patients. J Card Surg. 1997;12(Suppl):322-5.
60. Kazui T, Yamashita K, Washiyama N, Terada H, Bashav AH, Suzuki T, et al. Usefulness of antegrade selective cerebral perfusion during aortic arch operations. Ann Thorac Surg. 2002;74: S1806-9.
61. Hilgenberg AD, Logan D, Akins CW, et al. Blunt traumatic rupture of the thoracic aorta. Ann Thorac Surg. 1992;53:233-9.
62. Coselli JS, LeMaire SA. Left heart bypass reduces paraplegia rates following thoracoabdominal aortic aneurysm repair. Ann Thorac Surg. 1999;67:1931-8.

27 Arritmias Cardíacas

Eduardo Sosa
Sissy Lara de Melo
Cristiano Faria Pisani
Barbara Oliveira
Francisco Darrieux
Mauricio Scanavacca

SUMÁRIO

Introdução

Arritmia cardíaca é um conceito genérico que define qualquer alteração na formação e/ou na condução do impulso cardíaco normal. A gênese e a apresentação eletrocardiográfica das arritmias dependem de alterações eletrofisiológicas em três níveis: celular, tecidual e cardíaco global. Em nível celular, as alterações das propriedades elétricas da membrana celular podem produzir alterações na excitabilidade ou na capacidade de geração dos impulsos. Em nível tecidual, as alterações se relacionam principalmente com a transmissão do impulso. Por último, a localização destas alterações, em determinadas regiões anatômicas do coração, determinará a apresentação clínica da arritmia.

Estruturas relacionadas com a formação e a condução do impulso cardíaco normal

Nó sinusal

O nó sinusal é uma estrutura subepicárdica, localizada na borda anterolateral direita da junção entre a veia cava superior e o átrio direito. A artéria que irriga o nó

sinusal se origina na artéria coronária direita (60%) ou na artéria coronária circunflexa (40%). Em estudos realizados com microscopia eletrônica, James et al.[1] distinguiram dois tipos de células no nó sinusal: células nodais principais (células P) e células transicionais. As células P estão localizadas na parte central do nó sinusal, apresentam forma ovoide ou estrelada, baixa densidade de mitocôndrias, retículo sarcoplasmático e miofibrilas, o que sugere ausência de função contrátil. Estas células apresentam atividade automática espontânea, sendo responsáveis pela formação do impulso cardíaco normal. Já as células transicionais servem tanto para organizar os impulsos que deixam o nó sinusal quanto para impedir o acesso, ao nó sinusal, de impulsos atriais ectópicos precoces.

Feixes intermodais

São descritos três feixes de condução preferencial do estímulo elétrico do nó sinusal para o nó atrioventricular (NAV): anterior, médio e posterior. O feixe nodal anterior também faz conexão com o átrio esquerdo através do feixe interatrial de Bachmann.

Nó atrioventricular

O NAV localiza-se abaixo do endocárdio do átrio direito, próximo ao folheto septal da válvula tricúspide, anterior ao óstio do seio coronário. A artéria que irriga o NAV, em geral, origina-se da artéria coronária direita. O NAV pode ser dividido em quatro segmentos: transicional, compacto, porções penetrantes e ramificadas do feixe de His. A região entre o óstio do seio coronário e a borda posterior do NAV é ricamente suprida por gânglios colinérgicos. Os quimiorreceptores retronodais podem deflagrar reflexos vagais durante isquemia da parede posterior do coração. Estes reflexos podem causar bradicardia, vasodilatação periférica, náuseas, sudorese e salivação.

Sistema His-Purkinje

O feixe de His é uma estrutura espessa que emerge da borda anteroinferior do NAV (Figura 1). O feixe de His penetra no corpo fibroso central e progride para a crista do septo interventricular muscular, onde se divide nos ramos esquerdo e direito. Este é generosamente suprido com sangue das artérias coronárias descendentes anterior e posterior; é necessária uma doença coronária arterial extensa para causar lesão isquêmica nesta região. O ramo esquerdo percorre abaixo da cúspide não coronariana da válvula aórtica e abaixo do lado esquerdo do septo interventricular. Primeiramente, conecta-se com o miocárdio do septo, próximo aos músculos papilares, causando ativação precoce desta região. O ramo direito emerge do feixe de His e progride pelo lado direito do septo interventricular. Suas primeiras conexões são com o miocárdio ventricular, próximo à base do músculo papilar anterior. A partir deste ponto, os ramos periféricos do ramo direito espalham-se pelo septo interventricular e pela parede livre do ventrículo direito (VD).

Revisão da eletrofisiologia celular cardíaca

As propriedades eletrofisiológicas das células cardíacas são divididas em quatro classes: excitabilidade, refratariedade, condução e automatismo.

Excitabilidade celular

Potencial de repouso transmembrana

A célula cardíaca comum, em situação basal, apresenta diferença de potencial entre o interior e o exterior da célula de -90 mV. Esse potencial é denominado potencial de repouso transmembrana ou potencial de repouso diastólico[2]. O interior celular, rico em proteínas com carga negativa e sem capacidade de difusão, promove um po-

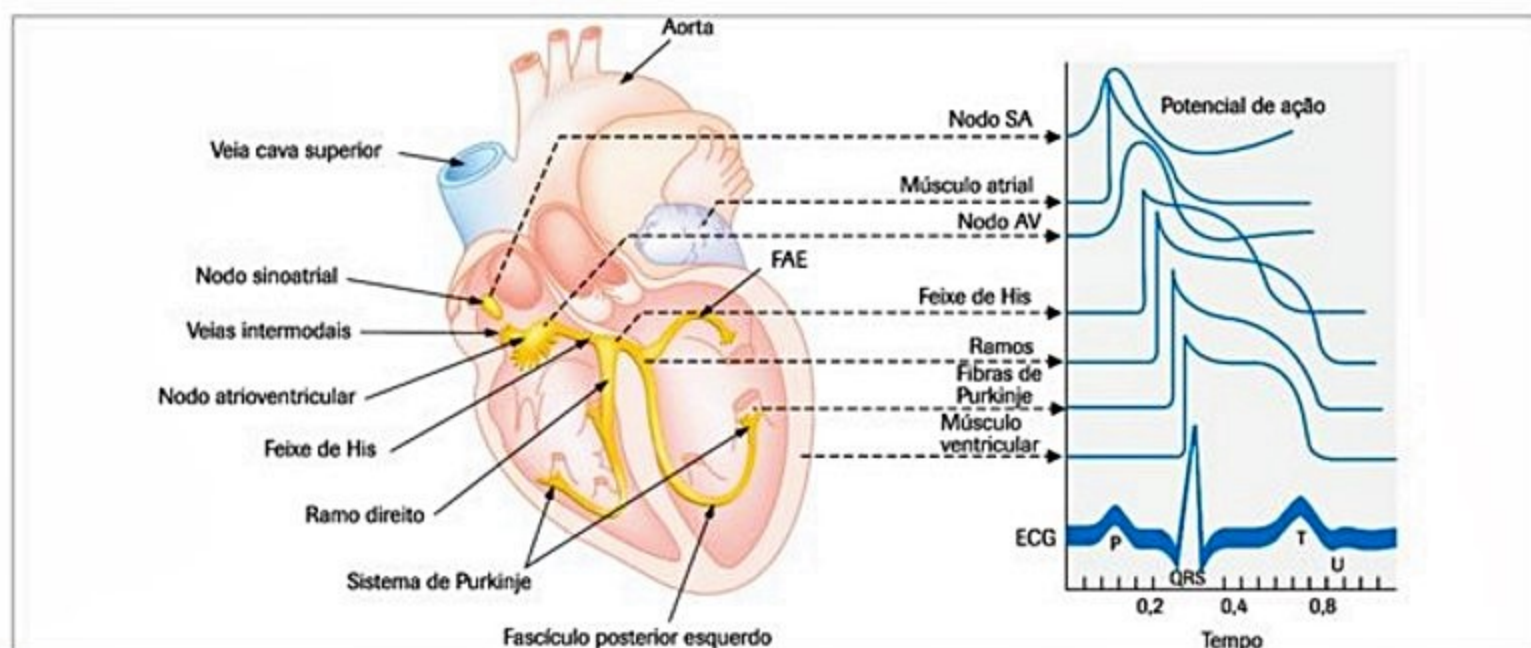



Figura 1. A anatomia e os potenciais de ação característicos do sistema especializado de geração de impulsos e condução do coração. FAE: fascículo anterior esquerdo.

tencial negativo em relação ao interstício. Assim, o valor final do potencial de repouso é determinado, fundamentalmente, pela concentração intracelular de K^+.

Potencial de ação transmembrana

A excitabilidade celular consiste na capacidade apresentada por todas as células cardíacas em responder, frente a um estímulo de intensidade suficiente (podendo ser elétrico, químico ou mecânico), com alteração, de maneira transitória, na relação intra/extracelular de cargas elétricas[3]. Quando o estímulo celular alcança uma amplitude crítica, se origina intensa alteração no potencial transmembrana, desencadeando uma fase rápida (fase 0), seguida de um estado momentâneo com potencial positivo (fase 1), e depois uma fase de estabilidade (fase 2 ou platô) seguida de um descenso (fase 3), até atingir novamente o potencial de repouso (fase 4). Este conjunto de alterações se denomina potencial de ação transmembrana (Figura 2).

Refratariedade celular

Durante a fase 2 do potencial de ação transmembrana, as células cardíacas se encontram inexcitáveis qualquer que seja a intensidade do estímulo aplicado. Esta fase se denomina período refratário absoluto (PRA). Durante a fase de repouso (fase 4), a célula pode ser excitada e, geralmente, a amplitude do impulso necessária para ativá-la é estável. Na fase 3, a célula está recuperando a excitabilidade e, assim, precisa de uma intensidade de estimulação superior à necessária na fase 4. Esta fase se denomina período refratário relativo (PRR).

Automatismo

O automatismo normal consiste na propriedade de autoexcitação rítmica, apresentada por células especializadas do coração. As células que possuem esta propriedade são as células marca-passo do nó sinusal e de focos subsidiários do coração. Estes marca-passos subsidiários se encontram, fundamentalmente, situados ao longo da *crista terminalis*, na conexão interatrial e em células do sistema de condução[3-5]. Como a frequência de descarga do marca-passo subsidiário é inferior à função sinusal, seu automatismo se encontra latente quando a função sinusal e a condução do estímulo se encontram normais.

Figura 2. O potencial de ação cardíaco de uma fibra de Purkinje possui cinco fases distintas: despolarização rápida (0), repolarização inicial (1), platô (2), repolarização rápida (3) e diástole (4).

Condução dos impulsos

A ativação de uma célula produz pequenas correntes que fluem, entre as células contíguas, através dos discos intercalares (*gap-junctions*) e o espaço extracelular. Essas correntes fazem com que a célula contígua alcance o potencial limiar, produzindo a abertura dos canais de Na^+, e com isso, se inicia o potencial de ação transmembrana. Essas *gap-junctions* são mais numerosas entre os finais longitudinais das fibras que entre as faces laterais, consistindo no principal fator causal da anisiotropia dos tecidos cardíacos.

Mecanismos eletrofisiológicos das arritmias cardíacas

Os mecanismos responsáveis pela ocorrência de arritmias cardíacas podem ser divididos em três grupos: distúrbio na formação do impulso, distúrbio na condução do impulso ou a combinação de ambos[5] (Quadro 1).

Distúrbios na formação do impulso

Automatismo normal alterado

O nó sinusal é sensível aos efeitos do sistema nervoso autonômico, de forma que a estimulação simpática

Quadro 1. Mecanismos responsáveis pelas arritmias cardíacas

Mecanismos
Anormalidades na geração do impulso
Alterações do automatismo normal
Automatismo anormal
Atividade deflagrada
Pós-potenciais precoces
Pós-potenciais tardios
Anormalidades na condução do impulso
Lentificação da condução e bloqueio
Bloqueio unidirecional e reentrada
Reentrada ordenada
Reentrada ocasional
Adição e inibição
Bloqueio de condução, eletrotônico e reflexão
Anormalidades associadas à geração e à condução do impulso
Condução na fase 4 da despolarização
Parassístole

produz taquicardia sinusal e a estimulação parassimpática provoca bradicardia. Por outro lado, a perda das células marca-passo sinusais, ou mesmo a disfunção destas, podem produzir tanto bradicardia como outros tipos de bradiarritmias (pausas sinusais etc.).

Automatismo anormal

Em condições patológicas, que produzem alteração do metabolismo celular, com diminuição do potencial de repouso diastólico, as células miocárdicas comuns podem adquirir propriedades de automatismo. Este tipo de automatismo, que depende de mecanismos não fisiológicos, se denomina automatismo anormal[5].

Atividade deflagrada

Pós-potencial é um conceito de eletrofisiologia celular caracterizado pela oscilação anormal do potencial de ação nas fases 2 e 3. As despolarizações que ocorrem nestes períodos podem atingir o limiar de despolarização e originar um novo potencial de ação (Figura 3). Este, por sua vez, origina outro pós-potencial, desencadeando respostas propagadas repetitivas. Estas respostas constituem a base da atividade deflagrada, que se distingue do automatismo, uma vez que sempre necessita de um potencial prévio que a origine, diferente das respostas automáticas, que se iniciam espontaneamente. São descritos dois tipos de pós-potenciais: precoce e tardio.

Pós-potenciais precoces

São potenciais que se inscrevem no platô ou na fase descendente do potencial de ação transmembrana. O aparecimento desses pós-potenciais está relacionado com o incremento das correntes de entrada (correntes de Na^+ ou de Ca^{2+}) ou com a diminuição das correntes de saída (correntes de K^+), que produzem o prolongamento do potencial de ação. Em condições experimentais, se observa o aparecimento de pós-potencial precoce pelo efeito de fármacos que alargam o QT (quinidina, procainamida ou sotalol), bem como hipopotassemia, hipóxia, aumento da PCo_2 e altas concentrações de catecolaminas[6,7]. Atualmente se acredita que a taquicardia ventricular (TV) do tipo *torsades de pointes* (TDP) associada ao QT longo se deve a uma atividade deflagrada por pós-potencial precoce[8].

Pós-potenciais tardios

São aqueles induzidos por um potencial de ação desencadeado após completar a repolarização. O aparecimento destes potenciais está relacionado com o aumento do Ca^{2+} intracelular (sobrecarga de Ca^{2+}). Entre as causas conhecidas de sobrecarga de Ca^{2+} capazes de originar pós-potencial tardio, vale destacar: intoxicação digitálica, ação de catecolaminas e situações patológicas como isquemia e reperfusão[7].

Figura 3. Desenho esquemático ilustrando pós-potenciais precoces ocorrendo na fase 3 da repolarização (potencial da esquerda). Observa-se que o pós-potencial retarda a repolarização celular. Quando o pós-potencial atinge o limiar de excitabilidade da célula (potencial da direita), um novo potencial de ação é gerado, denominado atividade deflagrada.

Distúrbios na condução do impulso

Em condições normais, um único impulso gerado no nó sinusal ativa os átrios e os ventrículos. O impulso se propaga, gerando uma onda de ativação que despolariza os tecidos adjacentes excitáveis, deixando para trás o tecido inexcitável. Quando esta onda de ativação alcança o final do músculo e fica rodeada de tecido inexcitável, se extingue. Até que se gere um novo impulso sinusal, não ocorre ativação do coração. Entretanto, em certas circunstâncias, a ativação pode persistir em uma região do coração, pelo tempo suficiente para que o tecido adjacente recupere a excitabilidade (supere o período refratário). Com isso, o mesmo impulso volta a excitar, parcial ou totalmente, o coração. Este mecanismo denomina-se reentrada (Figura 4).

O mecanismo de reentrada foi classificado em duas categorias principais: reentrada aleatória (ou randômica) e reentrada ordenada[9]. A reentrada aleatória é responsável pelas fibrilações atrial e ventricular e se caracteriza pela presença de vários circuitos de reentrada simultâneos, que vão mudando continuamente no tamanho e na localização. Já a reentrada ordenada consiste em um circuito reentrante fixo.

Arritmias cardíacas específicas

Taquicardia sinusal

A taquicardia sinusal é definida como o aumento na frequência sinusal acima de 100 bpm e está associada a

Figura 4. Formação da reentrada. No painel A, o impulso é bloqueado na via 1 e conduzido exclusivamente pela via 2 (bloqueio unidirecional). No painel B, o impulso trafega pela via 3, atingindo retrogradamente a via 1. Se a parte proximal da via 1 (onde ocorreu o bloqueio unidirecional) tiver recuperado a excitabilidade, o impulso poderá retornar ao ponto de origem, sendo então novamente conduzido pela via 2, ou seja, reentrando no circuito (painel C).

situações de estresse emocional, uso de medicações, atividade física, mas também pode estar associada a doenças sistêmicas graves, como estados infecciosos, tromboembolismo (TE) pulmonar, insuficiência cardíaca descompensada, anemia e hipertireoidismo[9].

O mecanismo dessa arritmia é o aumento do automatismo do nó sinusal desencadeado por estímulos extracardíacos. Observa-se no eletrocardiograma (ECG) frequência cardíaca (FC) acima de 100 bpm, com uma onda P para cada QRS e o eixo de P situa-se entre 0 e +90º, isto é, onda P positiva em DI, DII e aVF e negativa em aVR. No plano frontal, as ondas P podem ser negativas em V1 e V2, mas obrigatoriamente positivas em V3 a V6 (Figura 5).

O tratamento dessa arritmia baseia-se em identificar a patologia associada à taquicardia e tratá-la. Betabloqueador pode ser útil na taquicardia sinusal associada a situações de estresse emocional.

Taquicardia sinusal inapropriada

A taquicardia sinusal inapropriada é definida como o aumento na frequência sinusal acima de 100 bpm em situações em que não exista um fator desencadeante claro. Habitualmente observa-se FC aumentada de modo persistente, mesmo em situações de repouso. Dois mecanismos podem estar associados a essa arritmia: (1) aumento do automatismo do nó sinusal; ou (2) regulação autonômica anormal do nó sinusal[10]. A disfunção autonômica pode levar à síndrome postural ortostática taquicardizante (SPOT), definida por taquicardia persistente, relacionada com inadequação dos reflexos que controlam a vasoconstrição periférica e otimização da FC durante a postura supina[10,11].

O sintoma predominante é o de palpitação persistente mesmo em situações de repouso, mas o paciente pode queixar-se também de dispneia, desconforto torácico ou sensação de calor. Essa taquicardia é comum em mulheres e em profissionais de saúde.

O diagnóstico baseia-se em taquicardia sinusal persistente em Holter, com resposta excessiva ao esforço. A morfologia e o eixo da onda P são idênticos ao ritmo sinusal, situando-se o eixo entre 0 e +90º. O comportamento da taquicardia no Holter é não paroxístico e deve-se excluir doença sistêmica, psiquiátrica ou abuso de drogas (síndrome de Munchausen).

É importante determinar a causa da taquicardia sinusal, uma vez que o tratamento dependerá do fator causal. A importância de definir o diagnóstico da taquicardia sinusal secundária é que o tratamento será dirigido para os fatores causais (febre, dor, insuficiência cardíaca congestiva [ICC]), evitando o uso desnecessário e potencialmente prejudicial de antiarrítmicos. Na taquicardia sinusal inapropriada, deve-se tentar estabelecer os mecanismos envolvidos pelos testes de avaliação autonômica, nível sérico de catecolaminas e sensibilidade dos receptores beta. Os betabloqueadores são a primeira escolha de tratamento seguidos pela ivabradina, um bloqueador específico da corrente *if* (responsável pelo automatismo do NS) quando houver contraindicação ou refratariedade ao uso de betabloqueadores[12].

A ablação por cateter do nó sinusal é tratamento de exceção, apenas em casos refratários ao tratamento medicamentoso. Na SPOT, deve-se utilizar as manobras que aumentam a resistência periférica durante a mudança postural com exercícios, aumento do volume plasmático (aumento da ingesta de sal e fludrocortisona) e uso de vasoconstritores (midodrina)[11,13].

I aVR V1 V4
II aVL V2 V5
III aVF V3 V6
II

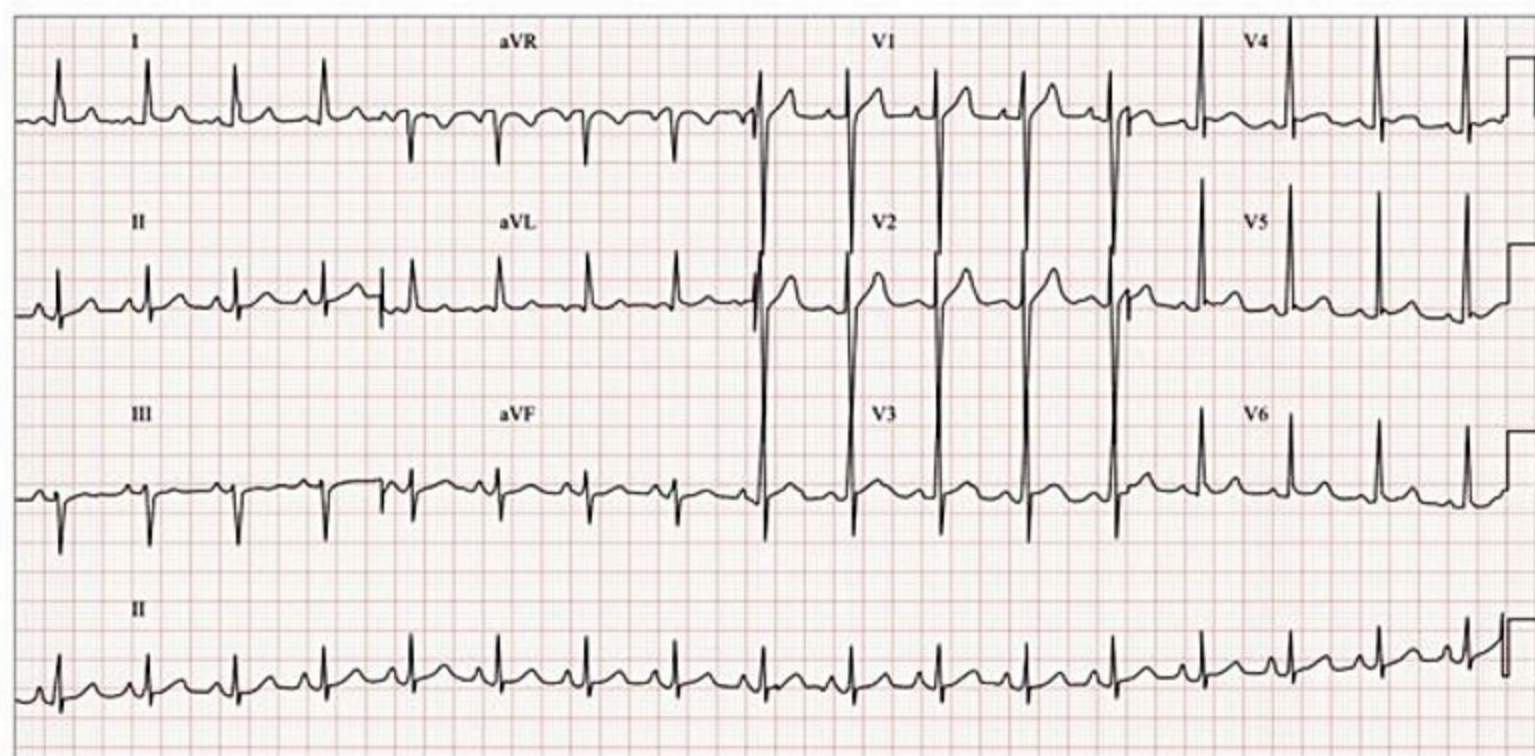



Figura 5. Taquicardia sinusal. Onda P positiva em DI, DII e aVF e negativa em aVR.

A taquicardia sinusal inapropriada apresenta bom prognóstico de longo prazo, com risco baixo de taquicardiomiopatia.

Taquicardia por reentrada nodal

A taquicardia por reentrada nodal (TRN) é a taquicardia paroxística supraventricular mais comum, mais prevalente em mulheres cuja manifestação se inicia mais frequentemente na faixa etária entre 40 e 50 anos[14].

O mecanismo da taquicardia é a reentrada entre duas vias anatômica e funcionalmente diferentes. A via rápida encontra-se no ápice do trígono de Koch e a via lenta se estende inferoposteriormente na margem septal do anel tricuspídeo. Se o componente anterógrado da reentrada for a via lenta e o componente retrógrado for a via rápida, classifica-se como TRN comum (lenta-rápida), que é a forma mais frequente (90 a 95%). Se o componente anterógrado for a via rápida e o componente retrógrado for a via lenta, é chamada TRN incomum (rápida-lenta), forma de apresentação mais rara; outra forma de apresentação rara é a TRN incomum, que utiliza duas vias lentas no circuito (lenta-lenta)[15].

O sintoma mais frequente é a palpitação taquicárdica de início súbito, precordial ou, em alguns casos, na região cervical. Esse batimento cervical justifica-se pela sístole atrial durante taquicardia que ocorre logo após ou simultaneamente à sístole ventricular, com as válvulas AV ainda fechadas, fazendo com que o conteúdo atrial seja ejetado retrogradamente (onda a em canhão – sinal do *frog* ou do sapo). A crise pode durar de minutos a várias horas, podendo ocorrer a reversão espontânea também subitamente. Habitualmente, a taquicardia não traz instabilidade hemodinâmica, entretanto, em pacientes com disautonomia ou cardiopatias graves, pode levar à síncope. Devido à distensão atrial, ocorre a liberação de fator atrial natriurético e o paciente pode queixar-se de poliúria após a reversão da crise.

O diagnóstico da TRN se faz pelo registro da crise no ECG de 12 derivações. A TRN comum caracteriza-se por evidência da onda P junto ao QRS ou logo após (máximo 70 ms), negativa nas derivações inferiores (pseudo s) e positiva em V1 (pseudo r) (Figura 6). A TRN incomum caracteriza-se por onda P negativa em DIII e aVF e se encontra próximo ao QRS seguinte (RP > PR) (Figura 7)[16,17]. Haghjoo et al.[18] descreveram que uma pseudo-onda r na derivação avR faria o diagnóstico de TRN comum, e que este achado superaria, estatisticamente, os achados habituais de pseudo R em V1-V2 e pseudo S nas derivações inferiores.

Muitas vezes, o diagnóstico diferencial entre TRN, taquicardia atrial e taquicardia atrioventricular ortodrômica só pode ser realizado durante o estudo eletrofisiológico; entretanto, isso não traz mudanças na terapêutica na maior parte dos casos. O ECG em ritmo sinusal é normal na maioria dos pacientes.

O tratamento na fase aguda (crise de taquicardia) consiste em bloquear transitoriamente ou modificar a condução da junção atrioventricular. A manobra vagal pode ser efetiva em alguns pacientes e consiste na compressão de bulbo carotídeo à direita por 3 a 4 segundos após descartar sopro em carótida[19].

Outras manobras vagais que podem ser realizadas pelo próprio paciente são: ingestão rápida de líquido gelado, provocação de reflexo de vômito ou a manobra de Valsalva. A adenosina EV reverte as crises em mais de 90% dos casos, devendo ser aplicada em bolo de 6 a 12 mg, seguido de *flush* de água destilada. Essa droga promove um bloqueio transitório na junção atrioventricular, com consequente reversão da taquicardia[20]. O verapamil EV (5 mg, em 5 minutos) também é igualmente efetivo[21]. A associação, por via oral, de diltiazem 120 mg e propranolol 80 mg no momento da crise (*pill-in-pocket*) mostrou-se eficaz (94% reversão em até 2 horas) e segura na reversão das taquicardias paroxísticas supraventriculares em pacientes com crises esporádicas[22].

O tratamento de longo prazo tem por objetivo a prevenção de novas crises. Pode ser farmacológico ou por meio da ablação por cateter. As drogas antiarrítmicas das classes IA, IC e III são efetivas no tratamento da TRN, entretanto, devido aos efeitos colaterais são pouco utilizadas. Os betabloqueadores, como atenolol e propranolol, e os bloqueadores de canais de cálcio, como o verapamil e diltiazem, são as drogas mais utilizadas para prevenção da recorrência da TRN. O mecanismo de ação dessas drogas consiste no aumento da refratariedade e na diminuição da velocidade de condução pelo NAV, dificultando a condução pelas vias rápida e lenta. A digoxina também pode ser utilizada no manejo desta taquicardia. A ablação por cateter com energia de RF está indicada para pacientes com crises frequentes, mal toleradas e se houver insucesso no tratamento clínico[23]. O índice de sucesso oscila ao redor de 98%, com baixo risco de bloqueio atrioventricular total (0,1%) e baixo índice de recorrência[24]. Por esta razão, pacientes que desejam ficar livre das taquicardias, sem tomar medicamentos, também podem decidir precocemente pela ablação por radiofrequência da via lenta nodal.

Taquicardia atrioventricular

A TAV é a taquicardia paroxística supraventricular que envolve conexões atrioventriculares extranodais (vias anômalas). Essa taquicardia é observada com mais frequência em homens, com aparecimento mais frequente na segunda e terceira décadas de vida.

O mecanismo da taquicardia é a reentrada envolvendo a junção AV e vias anômalas que podem estar ocultas (condução retrógrada exclusiva) ou manifestas (condução anterógrada e retrógrada [síndrome de Wolff-Parkinson-White]). A forma mais frequente utiliza a junção AV como componente anterógrado e a via anômala como componente retrógrado do circuito (TAV ortodrômica) e, menos frequentemente (< 10%), pode utilizar a via anômala como componente anterógrado e a junção AV como componente retrógrado (TAV antidrômica)[9].

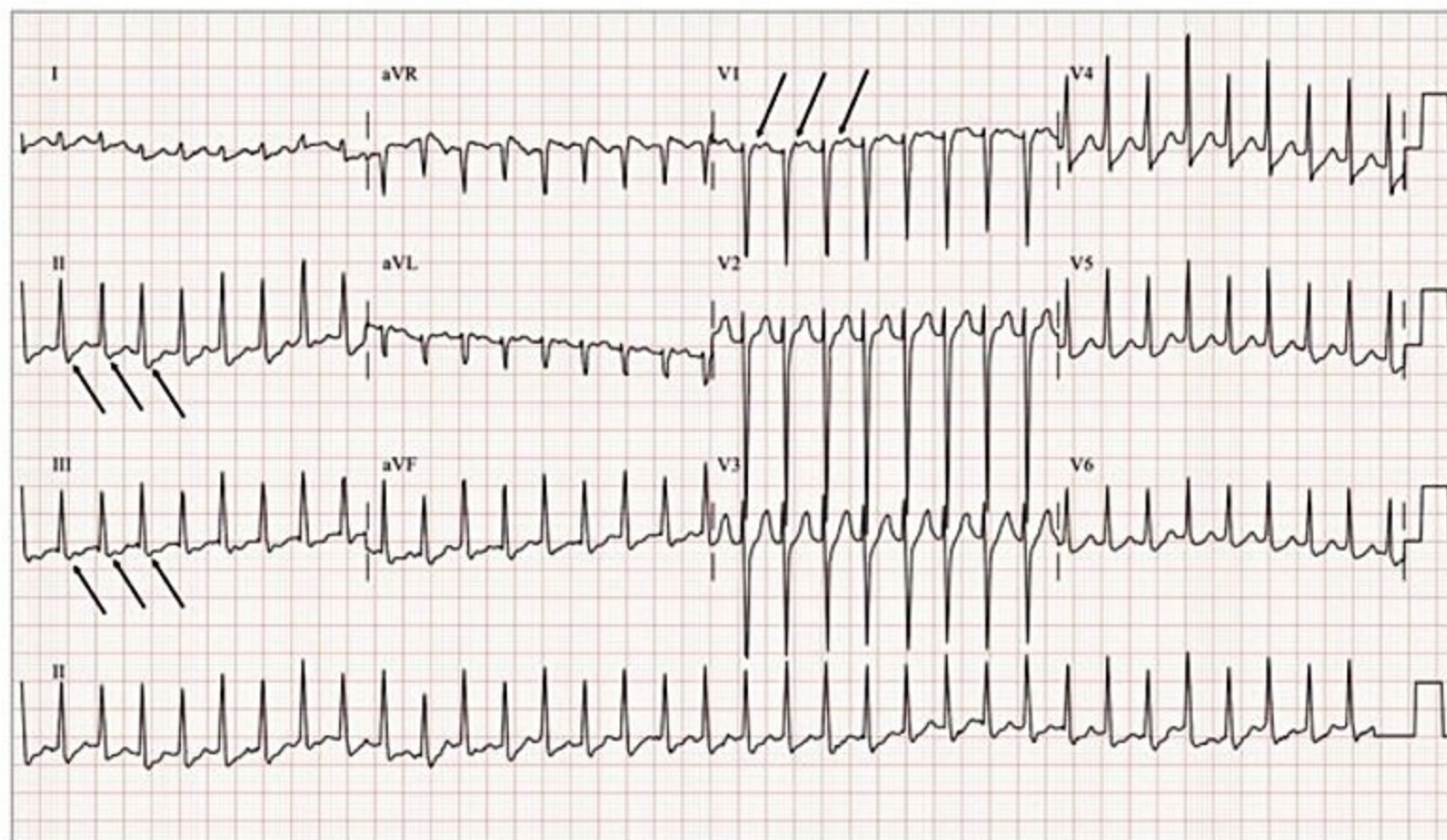



Figura 6. Taquicardia por reentrada nodal comum. Onda P (setas) logo após QRS e positiva em V1 (pseudo R) e negativas em DII e DIII (pseudo S).

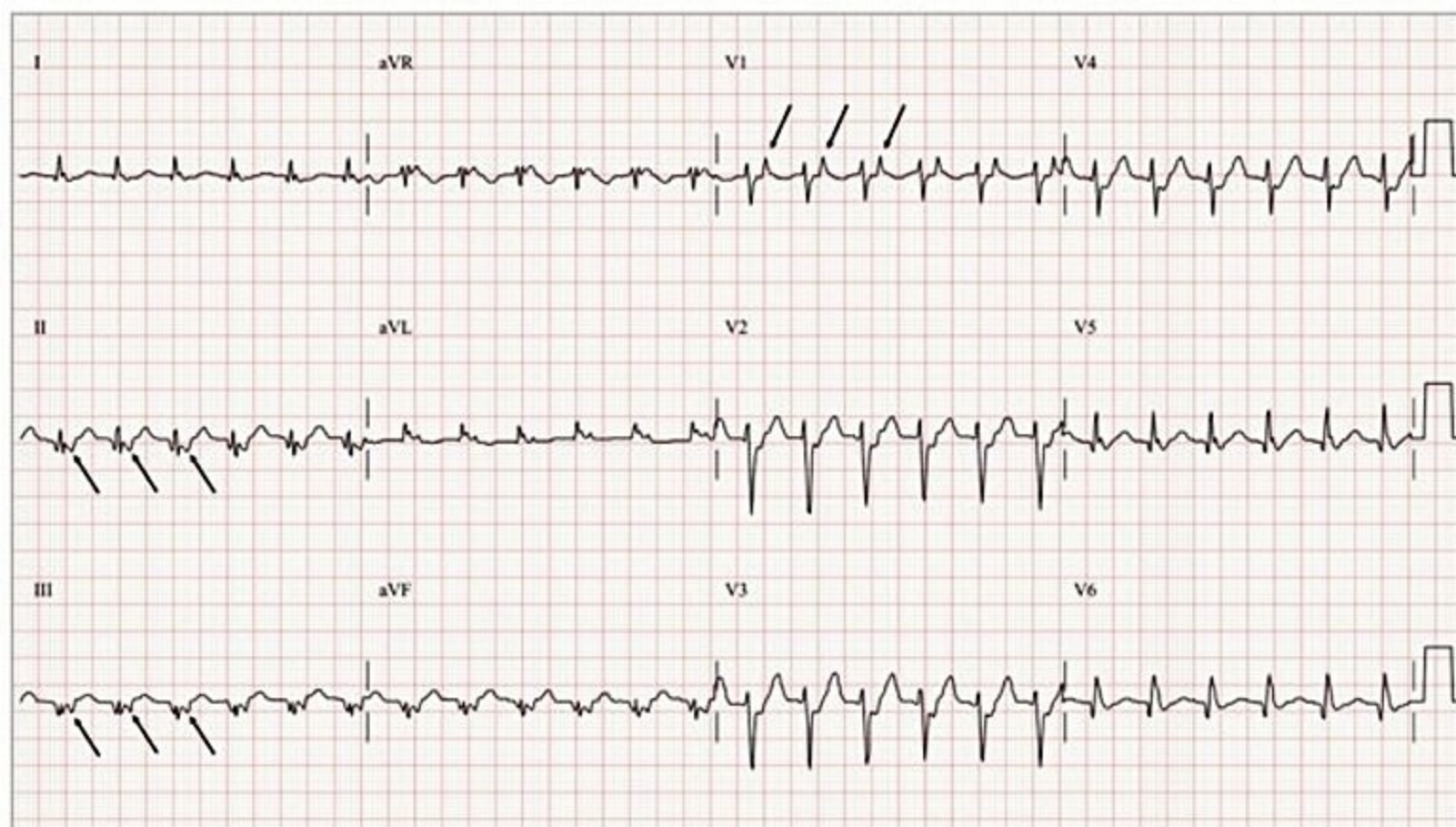



Figura 7. Taquicardia por reentrada nodal incomum – lenta-lenta. Onda P (seta) positiva em V1 e negativa em DII e DIII, porém, o intervalo RP é longo.

Os sintomas são bastante similares aos da TRN com palpitação precordial de início e término súbito, com duração de minutos a horas, na maioria das vezes bem tolerados. Observa-se menos frequentemente palpitação cervical e poliúria.

O diagnóstico da TAV se faz pelo ECG de 12 derivação durante uma crise de taquicardia. A TAV ortodrômica caracteriza-se por taquicardia de QRS estreito, em que a onda P está logo após o complexo QRS, porém com RP maior do que 70 ms. Pode ser encontrada alternância de amplitude dos complexos QRS (não é totalmente específico) e infradesnivelamento do segmento ST. A morfologia da onda P durante a taquicardia sugere a localização da via anômala (onda P negativa em DI – via anômala lateral esquerda; onda P negativa em DII, DIII e aVF – via anômala posterior) (Figura 8). Após a reversão da taquicardia pode-se evidenciar um ECG com (Figura 9) ou sem pré-excitação ventricular. A forma mais rara de TAV (antidrômica) caracteriza-se como taquicardia com QRS largo que ocorre apenas em pacientes com VA manifesta (WPW), evidenciando estado de pré-excitação máxima.

O tratamento na fase aguda da TAV ortodrômica é similar ao da TRN, podendo-se utilizar a adenosina para bloqueio do componente anterógrado da taquicardia (junção AV). Entretanto, a infusão dessa droga somente deve ser realizada se estiver disponível desfibrilador, pois pode induzir fibrilação atrial (FA) que será conduzida para o ventrículo através da via anômala, com alta resposta ventricular, levando ao risco da indução de fibrilação ventricular (FV). O verapamil também pode ser útil, mas pode facilitar a condução pela via anômala no caso de FA. Outro fármaco com melhor perfil de segurança seria a propafenona endovenosa. O tratamento de longo prazo em pacientes sem pré-excitação manifesta é igual ao da TRN, podendo-se utilizar drogas que diminuam a velocidade de condução na junção AV. Nos casos de via anômala manifesta (síndrome de Wolff-Parkinson-White), devem ser utilizadas drogas que aumentem o período refratário da via anômala. As drogas das classes IC e III (propafenona e sotalol, ou, de segunda escolha, amiodarona) são úteis nessa situação. A ablação por radiofrequência está indicada nesses casos, principalmente em pacientes com menos de 35 anos, quando existe um risco maior de aparecimento de FA, que associada à via anômala traz risco de morte súbita. A ablação por cateter da via anômala também pode ser indicada em pacientes sem evidência de pré-excitação ventricular que sejam refratários ao tratamento clínico ou por sua opção.

A FA conduzida pela via anômala apresenta alto risco de morte súbita, e é caracterizada por taquicardia de QRS largo e irregular, com vários graus de pré-excitação, desde pré-excitação máxima até ausência de pré-excita-

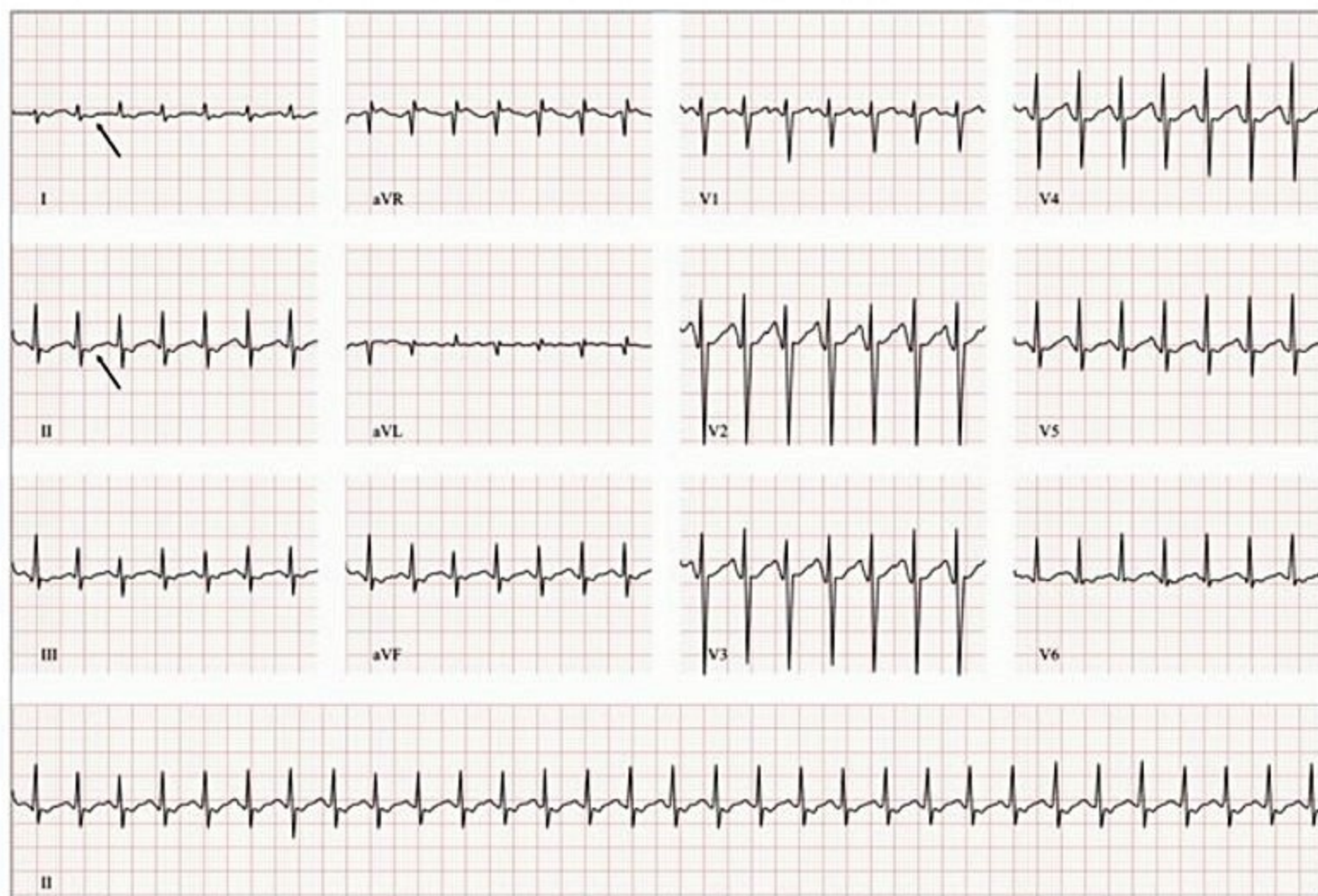



Figura 8. Taquicardia atrioventricular – observar intervalo RP maior do que 70 ms. A onda P (seta) retrógrada apresenta-se negativa em DI, o que é diagnóstico de TAV por via anômala lateral esquerda.

I aVR V1 V4 II aVL V2 V5 III aVF V3 V6 II

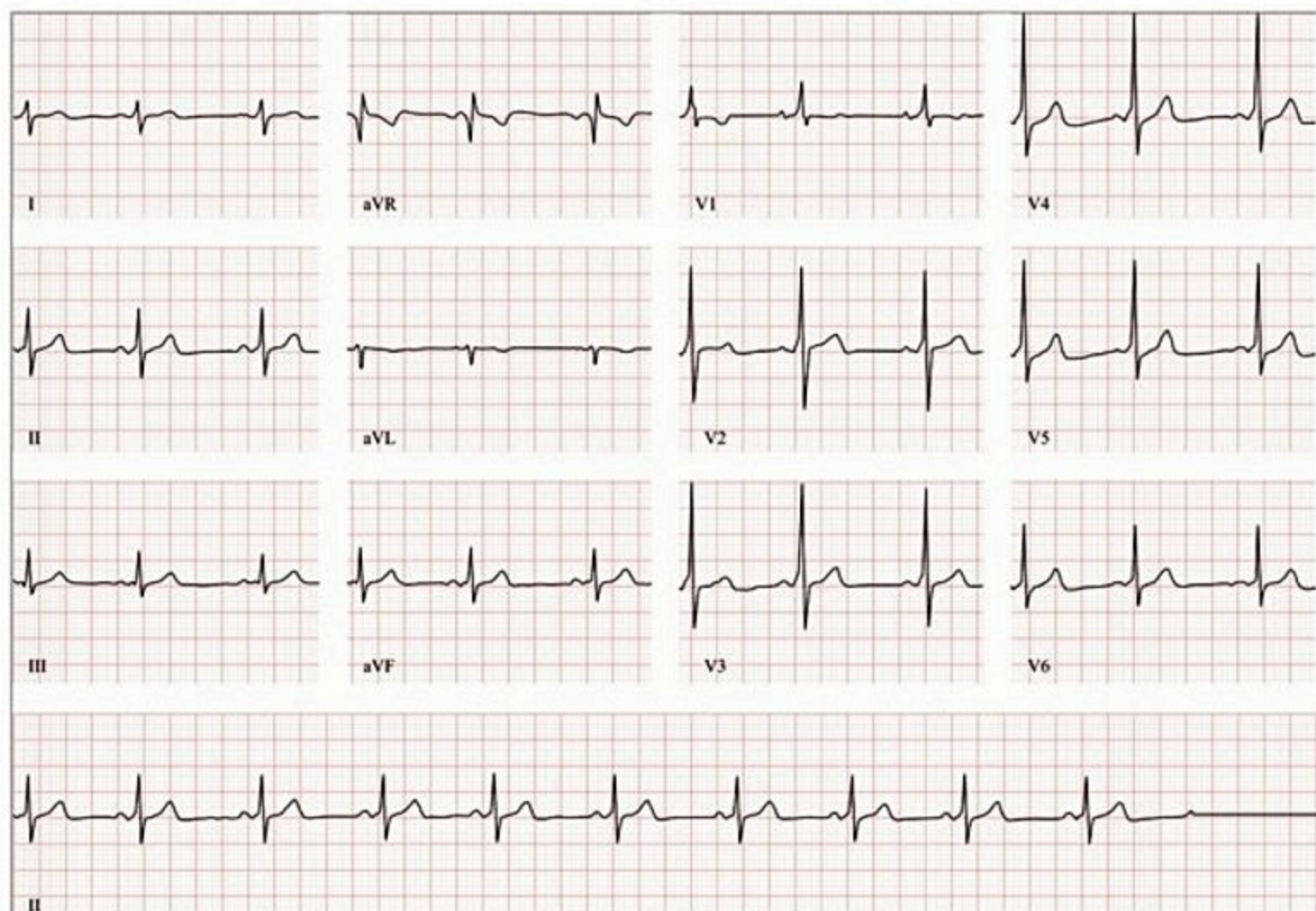



Figura 9. Via anômala manifesta – mesmo paciente do ECG anterior após a reversão da taquicardia. Evidencia-se pré-excitação manifesta com onda delta positiva em V1 e negativa em aVL sugestiva de via anômala lateral esquerda.

ção (QRS estreito). O mecanismo de origem da FA nesses pacientes não é completamente conhecido, mas após a ablação por radiofrequência da via anômala a maior parte deles não mais apresenta FA. Os pacientes que durante FA apresentem intervalo RR pré-excitado menor do que 250 ms têm maior risco de morte súbita[25]. O tratamento durante a crise é a cardioversão elétrica (CVE), em caso de instabilidade hemodinâmica, porém também pode ser indicada para pacientes estáveis para a reversão mais rápida da arritmia, principalmente se após infusão de droga não se obtiver reversão da arritmia ou controle da resposta ventricular. Após o controle da crise, a ablação por RF da via anômala é o tratamento de escolha e deve ser realizada o mais brevemente possível[9]. Se optado pela utilização de droga antiarrítmica, devem ser utilizadas as que prolonguem o período refratário da via anômala (classes IA, IC e III).

Taquicardia reentrante juncional permanente (taquicardia de Coumel)

É uma taquicardia por reentrada atrioventricular em que o componente retrógrado do circuito é uma via anômala com propriedades eletrofisiológicas semelhantes às do NAV, porém, geralmente localizada na região posterosseptal direita, que origina características específicas ao ECG, que são a presença de onda P profunda e negativa em DII, DIII e aVF e intervalo RP maior que intervalo PR (Figura 10). A taquicardia de Coumel apresenta caráter incessante na maioria dos pacientes, com tratamento clínico difícil, frequentemente com falhas terapêuticas, podendo estar associada à taquicardiomiopatia em até 30% dos casos[17]. O tratamento é similar ao da TAV ortodrômica, com drogas que diminuam a velocidade de condução da junção AV e, consequentemente, da via anômala. A ablação por radiofrequência deve ser indicada, pois é um procedimento com alto índice de sucesso (> 94%) e seguro. A taquicardiomiopatia é revertida após o tratamento efetivo.

Taquicardia juncional não reentrante

São as taquicardias originadas no NAV ou no feixe de His, divididas em taquicardia juncional focal (rara) e taquicardia juncional não paroxística.

A taquicardia juncional focal, também conhecida como taquicardia juncional paroxística, é uma entidade rara, mais comum na população pediátrica, quando pode também ser chamada taquicardia juncional ectópica (JET). O mecanismo é um automatismo aumentado de células

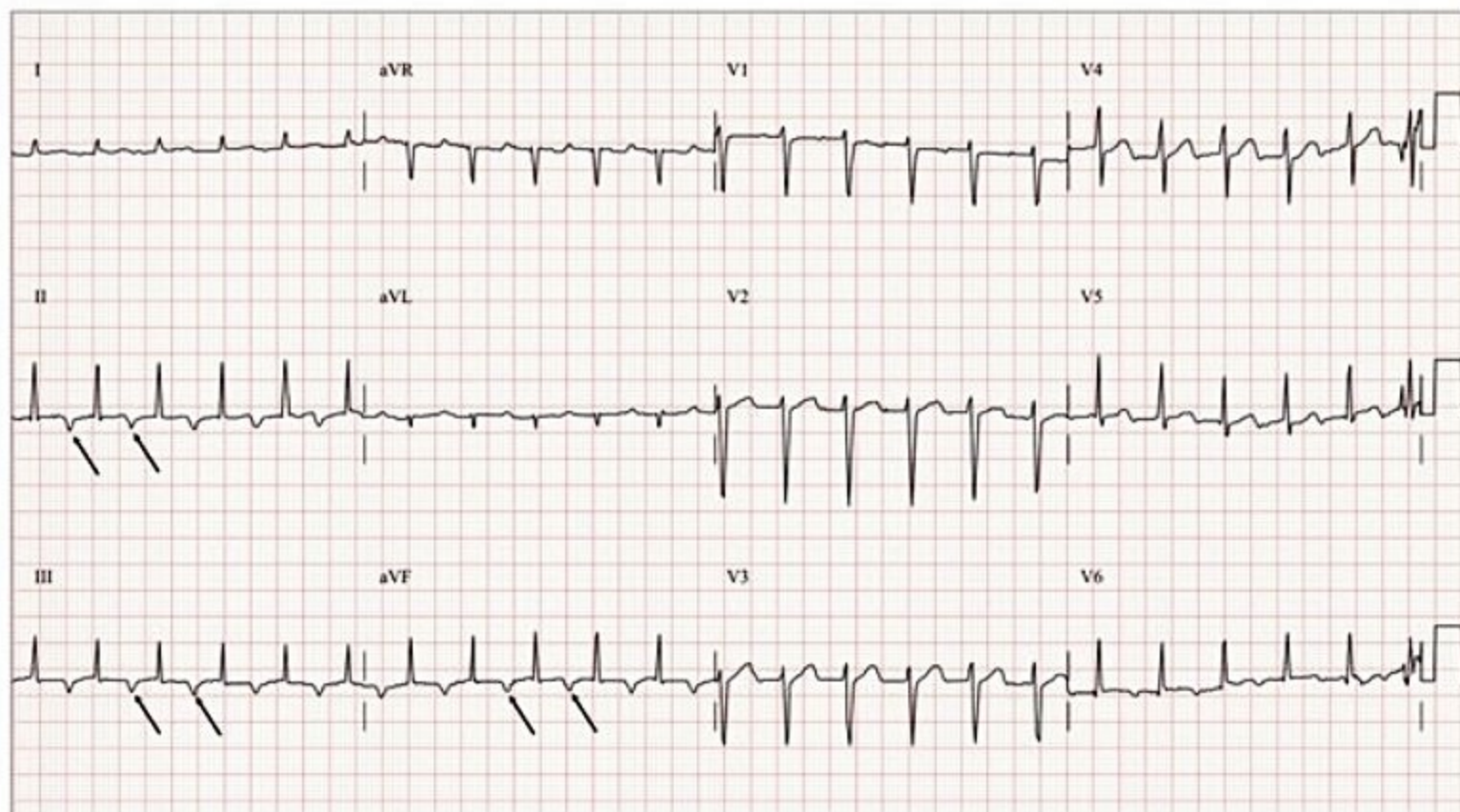



Figura 10. Taquicardia de Coumel – taquicardia de QRS estreito com RP > PR. Reentrada que utiliza via anômala posterosseptal com condução decremental. Taquicardia incessante.

do NAV[26]. A taquicardia é geralmente relacionada a situações de ansiedade ou atividades físicas, mas também pode ocorrer no pós-operatório imediato de cirurgias corretivas para cardiopatias congênitas. Geralmente, é bastante sintomática e, se incessante, pode desenvolver taquicardiomiopatia. As drogas betabloqueadoras são úteis no manejo dessa arritmia, assim como propafenona, sotalol e amiodarona. A ablação por cateter pode ser um tratamento curativo, porém em razão de o foco dessa arritmia estar no NAV, esse procedimento está relacionado ao risco de bloqueio AV total.

A taquicardia juncional não paroxística tem como mecanismo o automatismo aumentado de um foco juncional alto, podendo ser marcador de doença sistêmica grave, como intoxicação digitálica, hipocalemia, isquêmica miocárdica, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença inflamatória sistêmica. Evidencia-se no ECG taquicardia de QRS estreito, frequência ao redor de 70 a 120 bpm, em que se observa frequência juncional (QRS) maior que frequência sinusal, com evidência de fenômenos de "aquecimento" e "desaquecimento" que caracterizam um mecanismo automático, podendo-se observar dissociação AV ou onda P retrógrada. O tratamento dessa arritmia consiste na correção da causa sistêmica associada, também estando o prognóstico relacionado a essa causa.

Taquicardia atrial

São as taquicardias originadas nos átrios e que não dependem da junção AV. Podem estar localizadas em uma região do átrio (focal) ou o circuito pode envolver grandes regiões dos átrios, principalmente junto à cicatriz ou a barreiras naturais.

O mecanismo da taquicardia atrial depende da etiologia da taquicardia: as taquicardias automáticas, que podem ser principalmente encontradas em pacientes sem cardiopatia estrutural; as taquicardias atriais por atividade deflagrada, mais comuns em pacientes com alterações metabólicas (p. ex. intoxicação digitálica); e, finalmente, por reentrada, em pacientes com cicatrizes atriais (Quadro 2).

A apresentação clínica é variável, podendo ser paroxística, sustentada ou não sustentada, ou persistente. Nos pacientes com TA paroxística, a queixa principal é de palpitação taquicárdica esporádica, com duração variável, algumas vezes podendo ser mal tolerada. Nos pacientes com taquicardia atrial persistente, existe a correlação dos sintomas com períodos de resposta ventricular rápida, principalmente em situações de maior tônus adrenérgico[27]. Alguns pacientes podem ser assintomáticos mesmo com resposta ventricular rápida. Os pacientes com TA persistente e resposta ventricular elevada podem desenvolver taquicardiomiopatia e assim apresentar sintomas de insuficiência cardíaca.

O aumento gradual da FC cardíaca no início da taquicardia (fenômeno de aquecimento) ou a diminuição gradual pouco antes do término da taquicardia (fenômeno de desaquecimento) são sugestivos de mecanismo automático. As taquicardias atriais automáticas podem ser incessantes e de difícil controle clínico, podendo levar à taquicardiomiopatia.

O diagnóstico da taquicardia atrial se faz no ECG pela presença de taquicardia de QRS estreito, geralmente in-

Quadro 2. Mecanismos associados às patologias específicas nas taquicardias atriais

Etiologia	Mecanismo	Classificação
Coração normal	Automatismo normal	TA focal automática
Intoxicação digitálica	Atividade deflagrada	TA focal
DPOC	Automatismo anormal ou atividade deflagrada	TA multifocal
Doença cardíaca orgânica (DAC, valvopatias, cardiomiopatias)	Automatismo anormal ou reentrada	TA paroxística
Pós-operatório tardio de cirurgia cardíaca	Reentrada	TA cicatricial
Displasia atrial	Reentrada	TA paroxística ou persistente
	Macrorreentrada atrial (ICT)	*Flutter* atrial

tervalo RP > PR, com morfologia de P diferente da sinusal, podendo estar dentro da onda T. Diferencia-se do *flutter* atrial pela linha isoelétrica entre as ondas P (Figura 11). Pode apresentar QRS largo em situações de FC elevada (fenômeno de Ashman) ou se ele já era largo previamente. A infusão de adenosina pode ser uma manobra útil para visualização das ondas P durante taquicardia incessante. Em pacientes com taquicardia atrial paroxística, no momento da reversão, não é observada onda P bloqueada, o que facilita o diagnóstico diferencial das taquicardias que dependem da junção AV.

O tratamento na fase aguda consiste na reversão da arritmia ou no controle da resposta ventricular, dependendo da situação clínica em questão. Pacientes com instabilidade hemodinâmica relacionada à arritmia devem ser submetidos à CVE[28]. Se houver estabilidade hemodinâmica e o início da taquicardia for bem conhecido (tempo menor do que 48 horas), pode-se tentar reverter a arritmia. Se o início for desconhecido, deve-se buscar o controle da resposta ventricular. Pode ser considerado o acréscimo de anticoagulante oral, especialmente nos casos associados à cardiopatia estrutural (p.ex., cardiopatia valvar reumática).

As drogas antiarrítmicas têm eficácia variável na reversão das taquicardias atriais. A terapêutica de CVE pode ser bem-sucedida se realizada com choques de baixa energia (a partir de 50 J). Entretanto, é importante salientar que nos casos de taquicardia atrial automática, a CVE não interrompe a taquicardia; nesses casos, o mais adequado são betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio ou drogas antiarrítmicas das classes IA, IC e III. Os betabloqueadores e os bloqueadores de canais de cálcio tam-

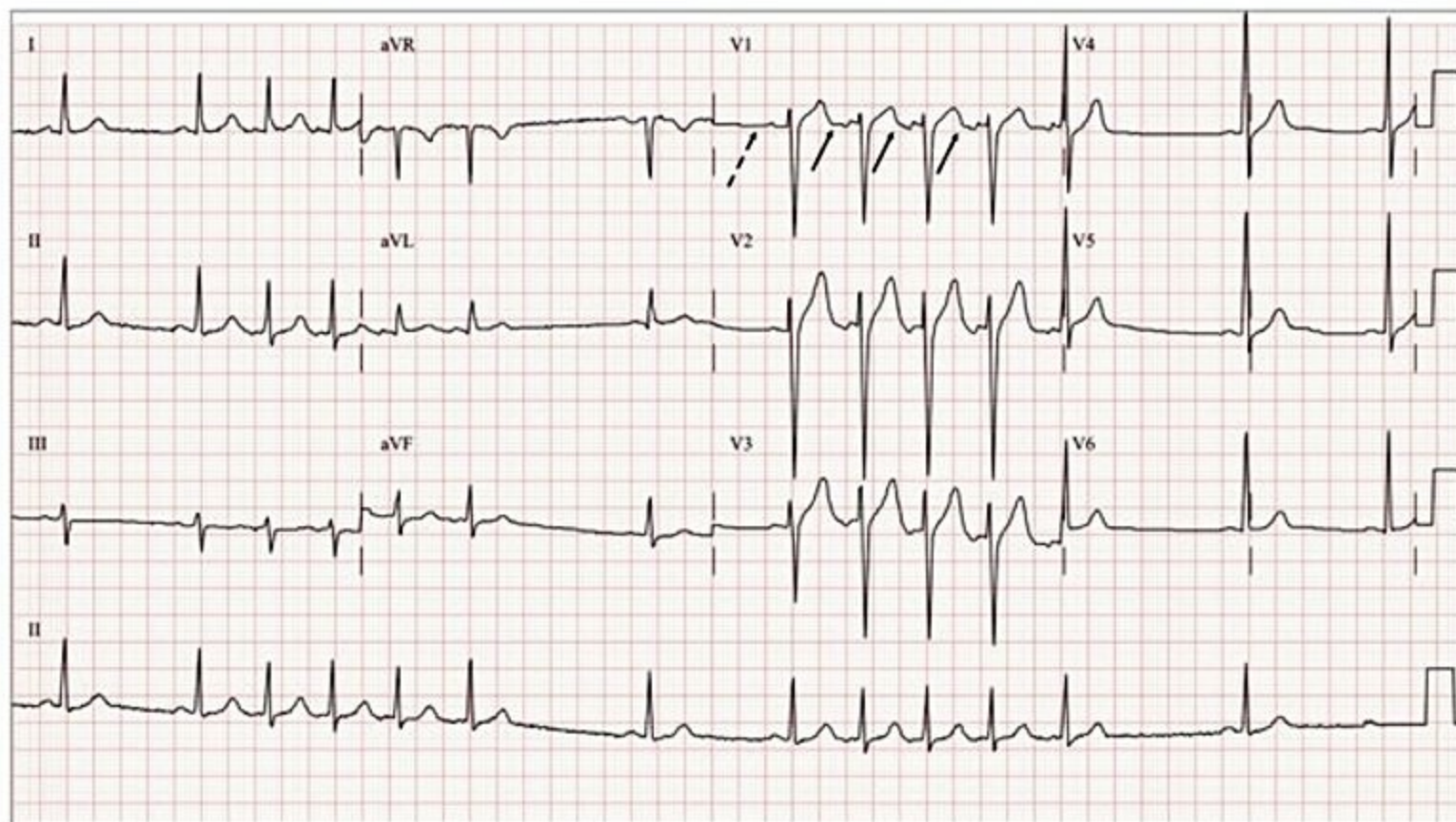



Figura 11. Taquicardia atrial focal – arritmia paroxística, com morfologia de P (setas) negativa em DII, DIII e aVF, negativa em DI e aVL e ± em V1. Alterna com períodos de ritmo sinusal (seta tracejada).

bém podem ser empregados quando se deseja apenas o controle da resposta ventricular.

Não existem estudos sobre o risco de embolização após a cardioversão da TA, embora nos pacientes de maior risco de embolização, como os com valvopatia mitral e disfunção de VE, deva ser evitada a cardioversão e descartada a presença de trombos nos átrios. Nos casos de TA associada à intoxicação digitálica, deve-se aguardar a eliminação da droga, sendo a CVE também ineficaz nesses casos. A adenosina pode reverter taquicardias atriais focais com mecanismo automático ou por atividade deflagrada.

Os betabloqueadores e bloqueadores de canais de cálcio podem ser utilizados inicialmente no tratamento de longo prazo. Se ocorrer recorrência frequente da arritmia, devem ser utilizadas as drogas das classes IA, IC e III. A ablação por RF pode ser indicada, especialmente quando o mecanismo favoreça o maior sucesso, sendo maior nas taquicardias focais (86%) e menor nas macrorreentradas envolvendo cicatrizes atriais em pacientes em pós-operatório (50%). Pacientes assintomáticos com taquicardia atrial não sustentada devem ser apenas observados clinicamente, sem uso de qualquer droga antiarrítmica[14]. É importante afastar causas clínicas que possam deflagrar essa arritmia, como tireotoxicose, anemia e hipertensão arterial mal controlada.

A taquicardia atrial multifocal é uma forma de taquicardia atrial não dependente da junção AV, caracterizada por ser discretamente irregular, com pelo menos três morfologias de onda P e em frequências diferentes. Os mecanismos mais prováveis são o automatismo aumentado ou a atividade deflagrada, estando frequentemente associada à doença pulmonar descompensada. Algumas vezes é associada a um distúrbio metabólico ou à intoxicação digitálica. O tratamento é a correção da descompensação pulmonar ou alteração metabólica associada, não estando indicado o uso de drogas antiarrítmicas ou CVE[9].

Flutter atrial

O *flutter* atrial é uma taquicardia atrial macroreentrante que apresenta características eletrocardiográficas típicas, e pode existir em indivíduos com coração normal, mas também em pacientes com cardiopatia, especialmente naqueles com átrio direito aumentado.

O mecanismo da arritmia é uma macrorreentrada atrial, geralmente envolvendo o istmo cavotricuspídeo no circuito (Figura 12), mais frequentemente no sentido anti-horário (*flutter* típico). Entretanto, a reentrada pode se estabelecer no sentido horário (*flutter* típico reverso) ou associada a outras estruturas atriais, como istmo mitral, veias cavas ou cicatrizes (*flutter* atípico)[29].

Os pacientes geralmente se apresentam com sintomas agudos de palpitação, dispneia, dor precordial ou fadiga. Entretanto, pode se manifestar também de maneira insidiosa com palpitações aos esforços e insuficiência cardíaca progressiva.

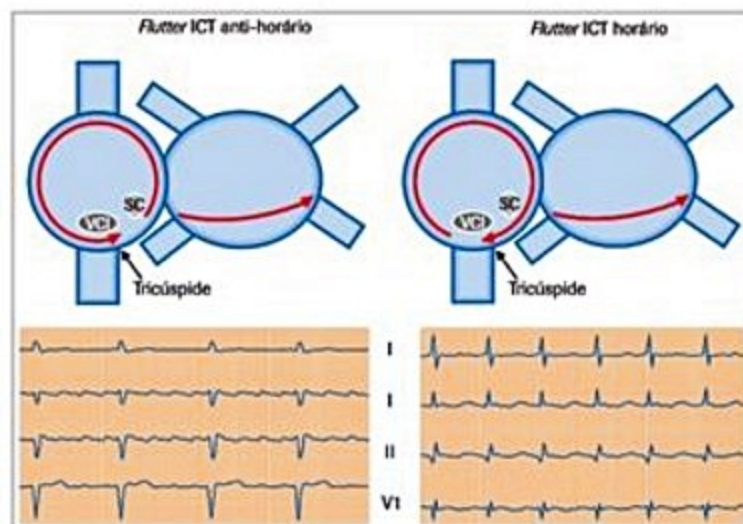



Figura 12. Exemplo de *flutter* atrial com circuito macrorreentrante no istmo cavotricuspídeo; ondas F negativas na parede inferior (rotação anti-horária – típico) e positivas na parede inferior (rotação horária – atípico).

O *flutter* atrial típico manifesta-se ao ECG com ondas F regulares, sem linha isoelétrica, com frequência entre 250 e 350 bpm, com morfologia típica, similar a "dentes de serra", negativas nas derivações inferiores (Figura 13), geralmente conduzidas para os ventrículos na relação 2:1, com FC de 150 bpm. O ECG dos pacientes com *flutter* atípico apresenta ondas F com morfologia e ciclo diferentes das do *flutter* típico, e ausência de linha isoelétrica entre elas (Figura 14).

Nos casos de instabilidade hemodinâmica, deve ser realizada a CVE[28]. Se o paciente estiver hemodinamicamente estável e o tempo de início dos sintomas for menor do que 48 horas, pode ser realizada a CVE com choque inicial de energia baixa (50 J)[9]. As drogas antiarrítmicas apresentam baixo índice de cardioversão e ainda podem tornar o ciclo da taquicardia mais lento, diminuindo o grau de condução para 1:1, levando ao aumento na FC, algumas vezes trazendo instabilidade hemodinâmica. Se o tempo do início dos sintomas for maior do que 48 horas, deve-se controlar a resposta ventricular, utilizando drogas que diminuam a condução pela junção AV, como diltiazem EV (0,25 mg/kg, em 2 min), verapamil EV (5 mg, em 2 min) ou metoprolol EV (5 mg, em 5 min). A infusão dessas drogas pode ser repetida se não houver controle adequado da FC. A cardioversão do *flutter* pode ser realizada após a demonstração da ausência de trombo nos átrios ou após três semanas de anticoagulação oral adequada (RNI entre 2 e 3). A sobre-estimulação atrial também pode ser utilizada para reversão da arritmia nos portadores de marca-passo. Para o tratamento de longo prazo do *flutter* atrial podem ser utilizados fármacos antiarrítmicos das classes IA, IC e III, dependendo da presença e do grau da cardiopatia estrutural.

A ablação por cateter do *flutter* atrial típico é um procedimento com alto índice de sucesso e baixo risco, que deve ser indicado para os casos com recorrência após o uso de drogas antiarrítmicas, podendo inclusive já ser in-

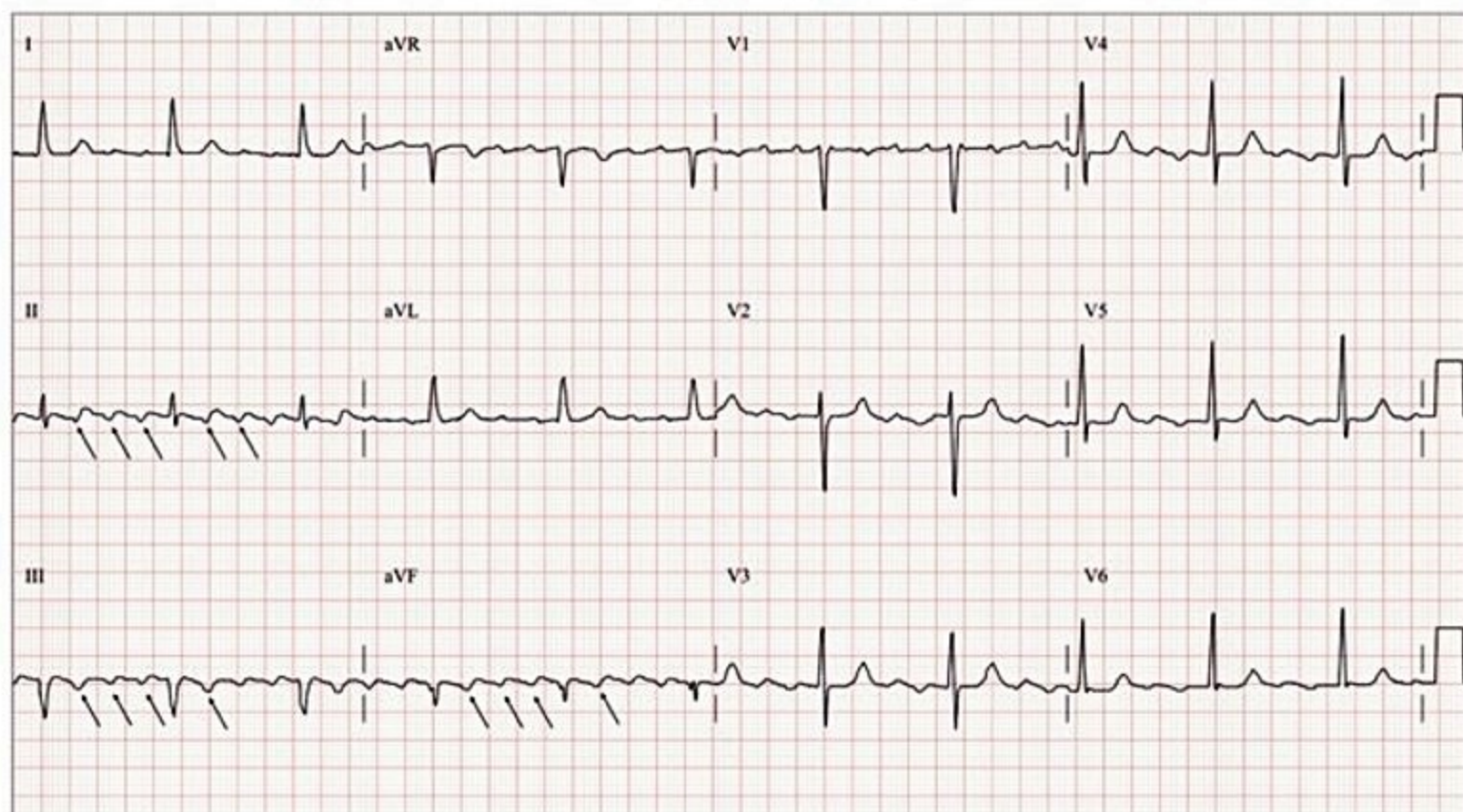



Figura 13. *Flutter* atrial típico – istmo cavotricuspídeo-dependente. Reentrada no sentido anti-horário. Observa-se ausência de linha isoelétrica e ondas F negativas em DII, DIII e aVF.

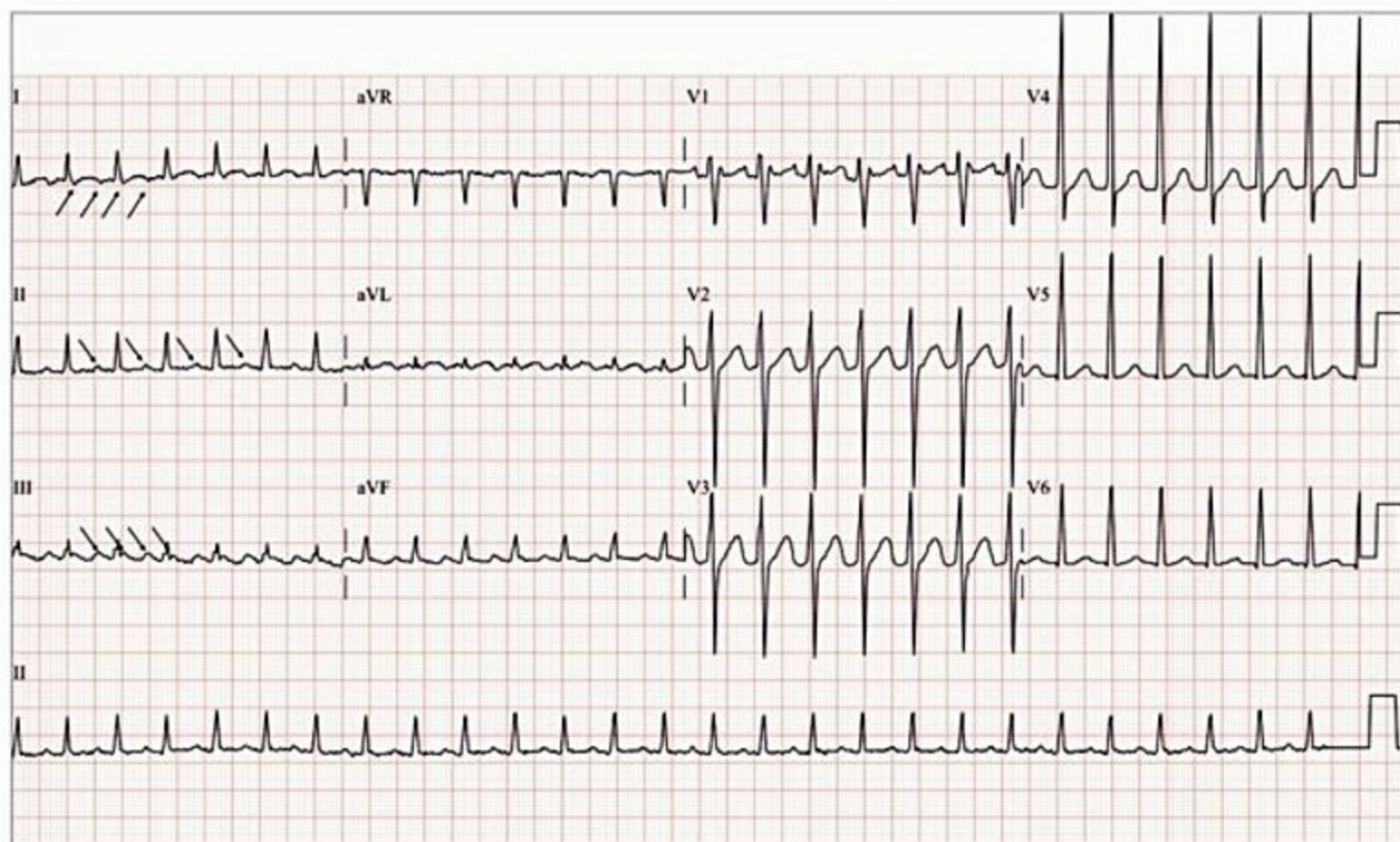



Figura 14. *Flutter* atrial atípico – ondas F apresentando-se positivas em DII, DIII e aVF e negativa em DI. Ausência de linha isoelétrica entre as ondas F.

dicado depois do primeiro episódio. O índice de recorrência de *flutter* após a ablação é baixo (< 2%), porém a ocorrência de FA em um seguimento tardio oscila em torno de 30 a 50%[29]. Nos casos de *flutter* atrial atípico, a ablação pode ser uma opção de tratamento, porém em razão da complexidade de alguns circuitos, o índice de sucesso é mais baixo. As recomendações de anticoagulação após cardioversão e no tratamento clínico de longo prazo do *flutter* atrial são idênticas às da FA.

Fibrilação atrial

A FA é a arritmia sustentada mais frequente na prática clínica e uma das principais causas de internações por distúrbios do ritmo. Estima-se que a prevalência de FA na população geral seja de 1% e aumente com o avanço da idade, podendo chegar a mais de 10% em pacientes com mais de 80 anos de idade[30]. O número de pessoas portadoras de FA nos EUA é atualmente de 2,3 milhões, com projeção de aumento para 12,1 milhões em 2050[31].

Os mecanismos responsáveis pela FA não são completamente conhecidos, entretanto dois parecem mais claramente associados à gênese: (1) a atividade automática rápida com origem em áreas de transição entre o tecido muscular atrial e das veias pulmonares, sensíveis ao aumento do tono autonômico, que age como iniciador e sustentador da arritmia; e (2) múltiplas áreas com reentrada anatômica, envolvendo áreas de fibrose, ou funcional, em que os períodos refratários dos átrios são encurtados, originando vários pequenos circuitos de reentrada. Após o início da FA, os átrios sofrem alterações nas estruturas anatômica e eletrofisiológica, com encurtamento dos períodos refratários, aumento das áreas de fibrose e diminuição da complacência atrial, o que leva a mais crises de FA e, portanto, FA origina FA.

Outros mecanismos em discussão também levam em consideração a predisposição genética, especialmente nos casos conhecidos como FA solitária (sem causa aparente), com genes potenciais para o desenvolvimento mais precoce de fibrose e inflamação atrial, bem como de canalopatias associadas, como síndrome de Brugada, síndrome do QT longo congênito e displasia arritmogênica do VD[32,33].

A FA pode ser classificada de várias formas, mas a classificação temporal é a mais adequada, com implicações na terapêutica. Classifica-se temporalmente a FA como[31]: (1) FA inicial – primeira detecção sintomática ou não da FA; (2) FA crônica – que se divide em três formas distintas, paroxística, persistente e permanente. A FA crônica é classificada como paroxística se a reversão (espontânea ou com intervenção clínica) ocorre em até sete dias. É chamada persistente no caso de os episódios de FA durarem mais do que sete dias (ou tempo desconhecido), mas cuja decisão clínica tenha sido a intervenção farmacológica ou CVE para reversão ao ritmo sinusal. Nos casos de FA permanente, a arritmia foi decidida como aceita, quase sempre sendo documentada de longa data, quando a CVE não foi eficaz, ou quando a decisão médica foi de não reverter a arritmia. Um exemplo dessa decisão pode ser nos casos de FA documentada em pacientes idosos, assintomáticos e cuja resposta ventricular esteja adequada ou até baixa (na ausência de fármacos que bloqueiem o NAV), com demonstração ao ecocardiograma de átrio esquerdo aumentado (p. ex., 50 mm) e função ventricular esquerda preservada.

O quadro clínico é bastante variável, desde pacientes assintomáticos até aqueles com edema agudo de pulmão ou eventos isquêmicos agudos ou crônicos. A percepção da irregularidade no pulso e as palpitações são os sintomas mais frequentemente observados. Pacientes com valvopatias ou insuficiência cardíaca podem apresentar piora na classe funcional, assim como pacientes com coronariopatia podem apresentar dor precordial. Em alguns casos, a manifestação inicial pode ser um evento tromboembólico sistêmico.

O diagnóstico da FA é feito pelo ECG, que apresenta como característica uma irregularidade do intervalo RR e ausência de evidência de atividade atrial organizada e regular (Figura 15). Ou seja, não existe a regra de uma onda P para cada QRS conduzido.

A investigação complementar de pacientes com FA é importante para a definição de mecanismos, prognóstico e necessidade de prevenção de eventos embólicos. O ECG em ritmo sinusal pode informar sobre possíveis mecanismos associados à origem da FA, como extrassístoles atriais frequentes, presença de síndrome de pré-excitação ventricular (intervalo PR curto e onda delta) ou sinais de cardiopatia estrutural associada (sobrecarga atrial e ventricular, bloqueios de ramo e isquemia). O ecocardiograma transtorácico permite avaliar a presença e a repercussão das cardiopatias estruturais associadas, porém possui baixa sensibilidade para detecção de trombos nos apêndices atriais. A avaliação laboratorial da função da tireoide é importante, especialmente em pacientes sem cardiopatia estrutural, pois permite a identificação de causa reversível de FA. O teste de esforço e o Holter de 24 horas também são úteis na definição do mecanismo da FA[31]. Para se descartar a presença de trombos nos átrios, recomenda-se realizar o ecocardiograma transesofágico, com maior sensibilidade, que é fundamental quando se pensa na realização de cardioversão eletiva da FA.

O tratamento da FA apresenta também duas situações distintas: na sala de emergência e na unidade ambulatorial[30]. Na sala de emergência, se o paciente apresenta instabilidade hemodinâmica, a CVE deve ser realizada imediatamente[28]. Se o paciente está estável, o tempo de crise é conhecido e inferior a 48 horas ou o paciente está sob anticoagulação adequada, pode-se tentar a reversão para ritmo sinusal, podendo-se utilizar drogas antiarrítmicas ou CVE. As drogas antiarrítmicas têm maior índice de cardioversão se o tempo de FA for menor do que sete dias.

As drogas mais úteis levando-se em conta eficácia e segurança são: amiodarona (bolo 5 a 7mg/kg, em 30 minutos) e propafenona (VO, 600 mg ou 2 mg/kg, IV). A propafenona não deve ser usada em pacientes com cardiopatia estrutural. A CVE apresenta altos índices de re-

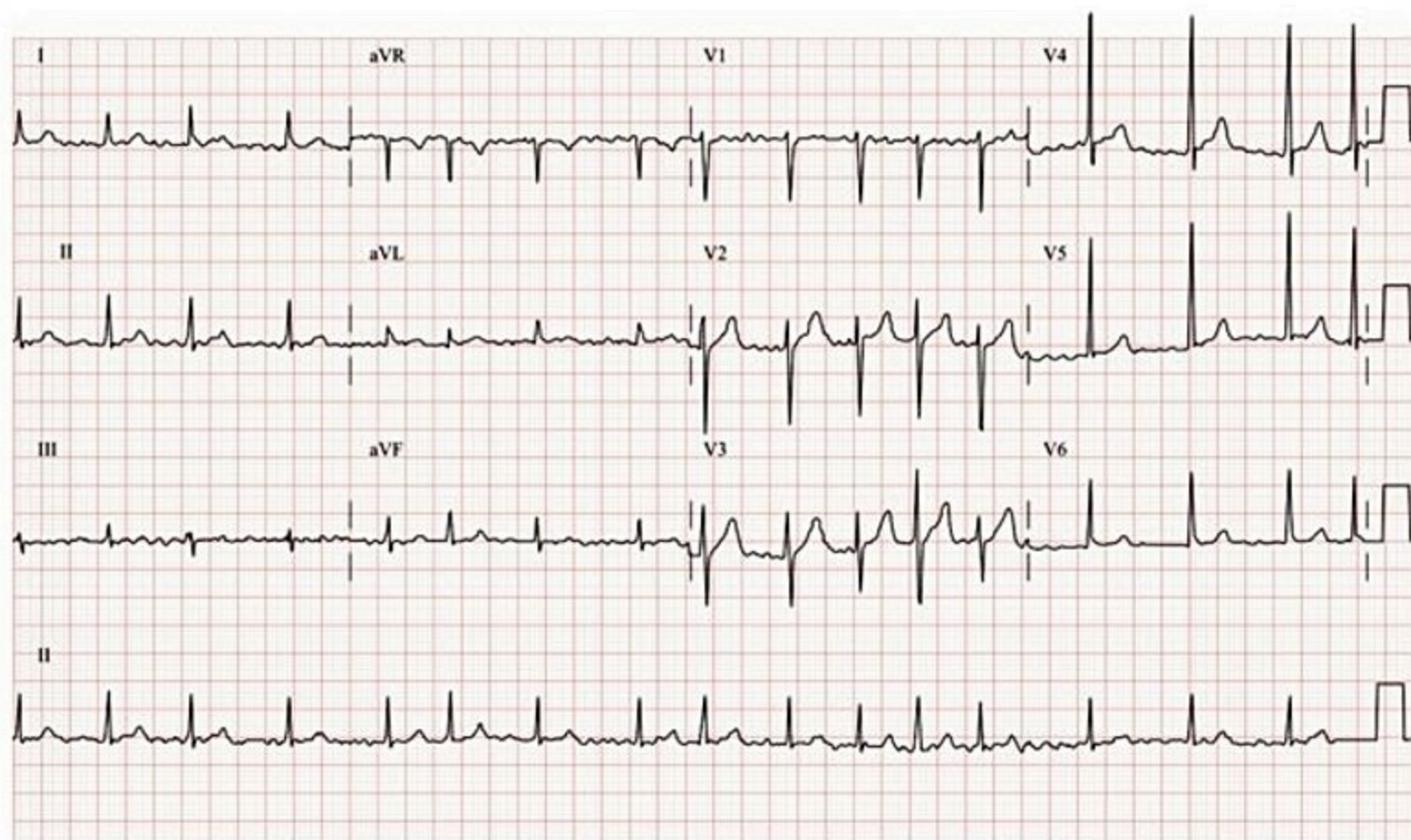



Figura 15. Fibrilação atrial – intervalo RR irregular, sem evidência de atividade atrial organizada e regular (ausência de onda P). Resposta ventricular em torno de 100 bpm.

versão, podendo ser a primeira escolha em FA com mais de sete dias, desde que o paciente esteja devidamente anticoagulado; entretanto, envolve a necessidade de jejum e sedação e apresenta custos mais elevados[31]. Deve-se tentar um choque inicial de 200 J monofásico sincronizado e, em caso de insucesso, pode-se utilizar energia maior ou bifásica, posição anteroposterior das pás ou a associação de drogas antiarrítmicas que otimizem a cardioversão.

Uma vez que o paciente tenha o diagnóstico de FA, o tratamento de longo prazo visa ao controle do ritmo ([CR] prevenção de recorrências) ou ao controle da FC (transitoriamente nos casos de FA persistente e definitivamente nos casos de FA permanente). Independentemente da estratégia a ser adotada, o risco de acidente vascular cerebral (AVC) e TE deve ser levantado, por meio de escores específicos ($CHADS_2$ ou CHA_2DS_2VASc – ver adiante), para a indicação de tratamento anticoagulante. Em pacientes com alto risco para AVC (> 65 anos ou pelo menos um fator de risco), a estratégia de controle de ritmo poderia não oferecer benefício na sobrevida quando comparada ao controle de FC. Isso provavelmente se deve ao fato de as drogas antiarrítmicas não apresentarem alta eficácia na manutenção do ritmo sinusal, com risco aumentado de pró-arritmia. Entretanto, se observa que nos pacientes em que se consegue o CR existe benefício na sobrevida e melhor qualidade de vida, levando ainda à controvérsia sobre insistir sempre na reversão da FA[34]. Essa decisão deve individualizada para cada caso.

Controle do ritmo

A estratégia de CR, ou de prevenção de recorrências da FA, deve ser a meta primeiramente considerada, especialmente nos casos sintomáticos, mais jovens (menos que 65 anos) e nos que evoluem para sintomas de ICC. Uma vez decidido pelo CR, devem ser considerados os tratamentos farmacológico e não farmacológico (Figura 16).

As drogas antiarrítmicas das classes IA, IC e III podem ser utilizadas na manutenção do ritmo sinusal em pacientes com FA. A amiodarona é a droga com maior eficácia, entretanto, devido aos possíveis efeitos colaterais sistêmicos, habitualmente é usada nos casos de falência da propafenona ou sotalol, desde que este paciente não tenha cardiopatia estrutural ou seja hipertenso sem hipertrofia ventricular esquerda. Em pacientes com cardiopatia estrutural, prefere-se a amiodarona em razão do risco aumentado de pró-arritmia das drogas das classes IA e IC e sotalol. Nos pacientes com coronariopatia, o sotalol pode ser útil para manutenção do ritmo sinusal.

A ablação por cateter da FA é um procedimento em constante evolução conceitual e técnica, com resultados progressivamente consistentes. A principal indicação tem sido feita para pacientes com FA paroxística ou persistente, sintomática, com evolução de pelo menos seis meses, desde que refratária a pelo menos uma das drogas antiarrítmicas, especialmente pacientes sem cardiopatia estrutural[35,36]. Também pode ser indicada como primeira op-

- Manutenção do ritmo sinusal
  - Cardiopatia mínima ou ausente → Propafenona Sotalol → Amiodarona / Ablação por cateter
  - Hipertensão → HVE importante
    - Não → Propafenona ou sotalol → Amiodarona / Ablação por cateter
    - Sim → Amiodarona → Ablação por cateter
  - Doença coronária → Sotalol → Amiodarona / Ablação por cateter
  - Insuficiência cardíaca → Amiodarona → Ablação por cateter

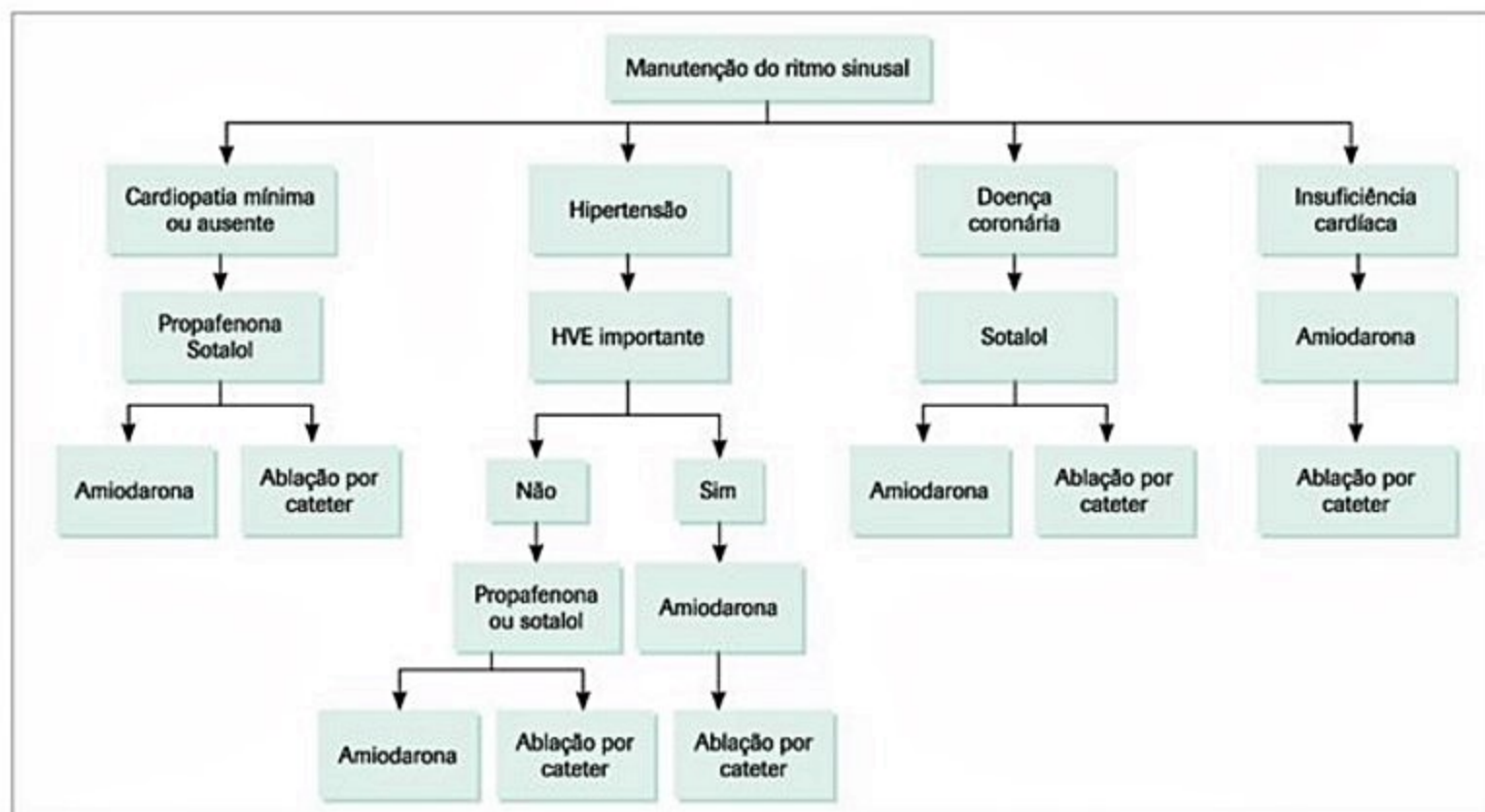



Figura 16. Opções na manutenção do ritmo sinusal (RS) na fibrilação atrial (FA), segundo as Diretrizes Brasileiras de FA.

ção para pacientes que não desejem o tratamento clínico inicial.

As técnicas atualmente utilizadas são: o isolamento das veias pulmonares com cateter circular, ablação circunferencial guiada por mapeamento eletroanatômico e ablação do átrio guiada por potenciais fracionados, sendo também utilizadas técnicas híbridas[37]. Os resultados em longo prazo da ablação por cateter das diferentes técnicas têm estatísticas variáveis, a depender do conceito de não recorrência e do perfil dos pacientes selecionados nos estudos. A taxa de sucesso encontra-se ao redor de 60 a 80% dos pacientes livres de FA, especialmente nos casos de FA paroxística, átrio esquerdo normal e sem cardiopatia estrutural. Em uma parcela considerável, podem ser necessárias novas intervenções por recorrência da FA (em torno de 30 a 40% dos pacientes em 5 anos de seguimento), quase sempre pela reconexão elétrica das veias pulmonares ou pela evolução de novas áreas de massa crítica de substratos geradores e perpetuadores da FA[38].

A ablação cirúrgica da FA (cirurgia do labirinto) está indicada nos pacientes com outra indicação de cirurgia, especialmente nos casos de valvopatia; o índice de sucesso do procedimento no seguimento de um ano está em torno de 60%[39].

Controle da frequência cardíaca

O controle da FC na FA é sempre necessário para que seja evitado o risco de que uma elevada resposta ventricular gere taquicardiomiopatia ou piore a ICC preexistente. Essa estratégia será sempre feita nos casos de FA persistente, enquanto se aguarda uma reversão ao ritmo sinusal durante o tratamento anticoagulante, e nos casos de FA permanente ou perene. Esse controle é feito basicamente com fármacos que possuam ação bloqueadora sobre o NAV, sendo preferidos os betabloqueadores e os bloqueadores de canais de cálcio não di-hidropiridínicos (verapamil e diltiazem). O melhor controle da FC em geral resulta na melhora dos sintomas e evita a progressão para a ICC. Nos pacientes com FA e ICC, as opções de CF com fármacos são os betabloqueadores, como o succinato de metoprolol, carvedilol e bisoprolol, podendo ser associado digitálico e/ou amiodarona. O uso isolado do digitálico deve ser evitado, pois não evita o aumento de FC esforço-induzido. Em casos refratários pode ser acrescentada, com menor nível de evidência, a amiodarona. Em situações extremas, em que este controle da FC não possa ser alcançado (pacientes sintomáticos e com FA com alta resposta ventricular – acima de 100 bpm), podem ser necessários o implante de marca-passo e a ablação do NAV[30,35,36].

Prevenção do AVC e tromboembolismo

A prevenção do AVE e TE é uma das estratégias mais importantes no tratamento da FA, e uma das áreas que mais avançou nos últimos anos, após a publicação de estudos multicêntricos de grande impacto com os novos anticoagulantes orais (NOAC) e dispositivos de oclusão da aurícula esquerda. Isso levou à incorporação e à inclusão do uso de NOAC na maioria das diretrizes mundiais, incluindo a do Brasil.

O risco anual de AVC em pacientes portadores de FA não reumática é de cerca de 4,5% (aumento do risco em cinco vezes em todas as faixas etárias em comparação a

pacientes sem FA), podendo chegar a 23,5% na faixa entre 80 e 89 anos. As alterações mecânicas nos átrios decorrentes da FA geram estase sanguínea com consequente formação de trombos, principalmente no apêndice atrial esquerdo. Esse risco é diminuído para 1,4% (RRR 68%; NNT: 32; 31 AVC prevenidos em 1.000 pacientes tratados), com a utilização de varfarina na dose terapêutica de RNI entre 2 e 3. O uso do ácido acetilsalicílico (AAS) na dose de 325 mg também reduz o risco, porém em intensidade menor (RRR 22%; NNT: 116). Entretanto, estudos mais recentes têm demonstrado a baixa eficácia do AAS na prevenção de AVC na FA, quando comparado à melhor prevenção obtida com os anticoagulantes orais[40,41].

A anticoagulação crônica está indicada em todos os pacientes com FA crônica (independentemente de ser paroxística, persistente ou permanente), de acordo com o escore atual de risco de AVC, o CHA_2DS_2VASc (Quadro 3), que leva em consideração oito fatores de risco e o total de 10 pontos, justificada a anticoagulação oral crônica quando a pontuação for maior ou igual a 2[42]. Por outro lado, independentemente da escolha do anticoagulante oral, deve ser levado em conta o risco de sangramento, atualmente elencado pelo escore de HAS-BLED[43], que serve de parâmetro para o uso mais seguro e racional destes fármacos em pacientes com FA (Quadro 4).

A melhor prevenção de AVC/TE na FA ocorreu com o uso de anticoagulantes orais, em especial com a varfarina, um fármaco conhecido há mais de 50 anos, porém que teve uma curva de aprendizado, desde o manejo complexo, até a fundamentação por estudos com pesquisa avançada e de medicina baseada em evidências a partir dos anos 1980. A eficácia foi superior a do placebo e do AAS. A anticoagulação preventiva é a principal forma de tratar os pacientes de risco e, para isso, a varfarina, em doses ajustadas, se mostrou altamente eficaz com este propósito, causando redução de 64% do risco de TE nos pacientes adequadamente tratados, quando comparados ao grupo placebo[35,36]. Algumas necessidades não atendidas pela anticoagulação oral tradicional levaram ao desenvolvimento dos NOAC; entre elas destacam-se como possíveis questionamentos à varfarina: a necessidade de controle laboratorial rotineiro, as múltiplas interações medicamentosas, início e término lentos de ação, interações com alimentos (especialmente folhas verdes) e necessidade de ponte com heparina em vários procedimentos cirúrgicos eletivos. Neste sentido, e buscando ser no mínimo não inferiores à varfarina, foram desenvolvidos os NOAC.

Somente a partir de 2009, da primeira publicação de um novo anticoagulante oral, a dabigatrana, pode ser constatado que esta seria no mínimo não inferior (e até superior em alguns quesitos) à varfarina na prevenção de AVC/TE[44]. Desde então, mais três novos estudos foram publicados, seguindo as aplicações práticas de mundo real com o uso dos chamados NOAC[45-47].

Nos últimos anos, a descoberta de fármacos bloqueadores da trombina ou do fator Xa trouxe nova perspectiva para a terapêutica anticoagulante. Os atuais NOAC que terminaram a fase 3 de investigação são: a dabigatrana, a rivaroxabana, a apixabana e, mais recentemente, a edoxabana. O primeiro é um inibidor competitivo direto da trombina, e os três últimos, bloqueadores do fator Xa.

A dabigatrana foi avaliada em um estudo comparativo com a varfarina, envolvendo pouco mais de 18 mil pacientes, para prevenção de TE sistêmico em pacientes portadores de FA paroxística ou permanente, com idade acima de 75 anos ou com idade abaixo, mas com mais de um fator de risco associado: insuficiência cardíaca, diabete, hipertensão arterial ou história prévia de AVC. Os pacientes foram randomizados para receber varfarina em doses ajustadas de acordo com o RNI e doses fixas de dabigatrana de 110 mg e 150 mg, duas vezes ao dia, de maneira randomizada. Foi um estudo aberto, baseado na intenção de tratar, com seguimento máximo de três anos. A média do escore de risco $CHADS_2$ da população avaliada foi de 2,3 e o tempo na faixa terapêutica para os pacientes que fizeram uso da varfarina foi de 64%. O estudo RE-LY utilizou o critério de não inferioridade do novo anticoagulante em relação à varfarina, ou seja, que o novo

Quadro 3. Critério de CHA_2DS_2-VASc. Uma pontuação maior ou igual a 2 justifica a indicação de anticoagulação oral

	Descrição	**Pontos**
C	Insuficiência cardíaca	1
H	Hipertensão	1
A_2	Idade (≥ 75 anos)	2
D	Diabete melito	1
S_2	AIT ou AVC prévio	2
V	Doença vascular (IAM prévio, doença arterial periférica ou placa aórtica)	1
A	Idade (65-74 anos)	1
Sc	Sexo (se feminino)	1

AIT: ataque isquêmico transitório; AVC: acidente vascular cerebral; IAM: infarto agudo do miocárdio.

Quadro 4. Critério de HAS-BLED. Uma pontuação maior que 3 indica maior cautela na decisão de anticoagulação

Sigla	**Fator de risco**	**Pontuação**
H	Hipertensão arterial (PAS > 160 mmHg)	1
A	Disfunção renal = ClearCrea ≤ 50 mL/min ou creatinina ≥ 2,26 mg/dL ou hemodiálise ou transplante renal	1
	Disfunção hepática = [bilirrubina ≥ 2 x LSN + (AST ou ALT ou FALC ≥ 3 x LSN)] ou cirrose hepática	1
S	AVC prévio	1
B	Sangramento prévio ou predisposição a sangramentos	1
L	RNI lábil ou < 60% do tempo na faixa terapêutica	1
E	Idade > 65 anos	1
D	Drogas (AINE/AINH, antiplaquetários)	1
	Abuso de álcool (> 20 U por semana)	1

agente tem eficácia e segurança no mínimo iguais à varfarina.

No estudo RE-LY, a taxa anual de AVC ou embolia sistêmica foi de 1,71% para a varfarina, de 1,54% para a dabigatrana 100 mg (risco relativo [RR] 0,90; IC 95% variando entre 0,74 e 1,10) e de 1,11% para dose de 150 mg (RR 0,65; IC 95% 0,52-0,81). A taxa de AVC hemorrágico foi mais baixa com as duas doses da dabigatrana 150 mg (0,10%) e 110 mg (0,12%) comparada com a varfarina (0,38%) ($p < 0,001$ para ambas as doses). A taxa de sangramento maior foi de 3,57% com a varfarina, comparada a 2,8% com dabigatrana 110 mg ($p = 0,003$) e 3,22% com 150 mg ($p = 0,31$). Assim, a dose de 110 mg não foi inferior à varfarina na prevenção do TE sistêmico, mas superior em termos de redução de sangramentos, ao passo que com a dose de 150 mg houve superioridade nítida da dabigatrana na redução do AVC isquêmico e taxa similar de sangramentos em comparação com a varfarina[44].

Com relação aos efeitos colaterais, houve maior taxa de dispepsia no grupo que recebeu dabigatrana e aumento discreto no risco de sangramento gastrointestinal com a dose de 150 mg. Entretanto, deve ser ressaltado que as taxas de sangramentos ameaçadores à vida foram menores no grupo dabigatrana em relação ao grupo varfarina. Apesar da tendência maior de risco de infarto do miocárdio em pacientes em uso de dabigatrana (0,82 e 0,81%) em comparação com o grupo que recebeu varfarina (0,64% ao ano; $p = 0,09$ e 0,12), estes resultados não se confirmaram em análise posterior[48].

Com estes achados, a dabigatrana, nas doses avaliadas, foi aprovada como alternativa segura e eficaz para a prevenção de TE sistêmico em pacientes com FA. A dose de 150 mg foi superior à varfarina e com taxa de sangramento semelhante, e a de 110 mg obteve eficácia similar e menor taxa de sangramento.

O estudo ROCKET-AF[45] avaliou os efeitos da rivaroxabana, um inibidor direto do fator Xa na cascata de coagulação, e da varfarina na prevenção de TE sistêmico em 14.264 pacientes com FA não valvar e fatores de risco para TE (a média do escore de risco $CHADS_2$ para a população deste estudo foi 3,47, a maior entre os outros estudos). Foi comparada a dose fixa de 20 mg de rivaroxabana, uma vez ao dia (dose de 15 mg para pacientes com *clearance* renal abaixo de 30 a 49 mL/minuto) com a dose ajustada de varfarina, de maneira duplo-cega e com critério de não inferioridade (análise pelo protocolo), na redução de AVC ou TE sistêmico. Os resultados demonstraram que a taxa de AVC foi de 1,7% ao ano para o grupo que recebeu rivaroxabana e 2,2% ao ano para o grupo da varfarina (razão de risco no grupo rivaroxabana de 0,79; IC 95% variou entre 0,66 e 0,96; $p < 0,001$ para não inferioridade). Baseado na intenção de tratar, o AVC tromboembólico ocorreu em 2,1% ao ano no grupo que recebeu rivaroxabana, e 2,4% no grupo da varfarina (razão de risco 0,88; IC 95% variando entre 0,74 e 1,03; $p < 0,001$ para não inferioridade; $p = 0,12$ para superioridade). As taxas de sangramento maior e clinicamente não maior foram similares em ambos os grupos (14,9 *versus* 14,5% ao ano; razão de risco 1,03; 95% IC variou entre 0,96 e 1,11; $p = 0,44$), mas a de AVC hemorrágico foi menor com a rivaroxabana em comparação com a varfarina (0,5 *versus* 0,7%; $p = 0,02$), o mesmo acontecendo com sangramento fatal (0,2 com rivaroxabana e 0,5 com varfarina; $p = 0,003$). A eficácia da rivaroxabana no estudo Rocket-AF indica a provável não necessidade de um nível anticoagulante consistente para a prevenção da formação de trombos em pacientes com FA.

A apixabana, um inibidor do fator de coagulação Xa, foi avaliada em dois grandes estudos. O estudo AVERROES comparou de forma duplo-cega a apixabana na dose de 5 mg, duas vezes ao dia, com AAS em 5.599 pacientes com FA e com risco para AVC, mas que por alguma razão não poderiam fazer uso de varfarina[41]. O estudo foi interrompido precocemente pela observação da clara redução de TE sistêmico e AVC com a apixabana (1,6 *versus* 3,7% com AAS; RR 0,45; IC 95% variou entre 0,32 e 0,62) com taxas similares de hemorragia maiores (1,4 para a apixabana e 1,2% para AAS; RR 1,13; IC 95% variou entre 0,74 e 1,75). A taxa de óbito foi de 3,5% no grupo apixabana e 4,4% no grupo que recebeu AAS (RR 0,79; IC 95% variou entre 0,62 e 1,02; $p < 0,07$). Estes achados confirmam o maior sucesso dos anticoagulantes em relação ao AAS na prevenção de AVC em pacientes com FA.

O segundo estudo com apixabana, ARISTOTLE, comparou apixabana, na dose de 5 mg, duas vezes ao dia, com doses ajustadas de varfarina (manutenção de taxa de INR entre 2 e 3), de maneira duplo-cega e com critério de não inferioridade em 18.201 pacientes com FA, com pelo menos um fator de risco adicional para AVC[46]. Foram recrutados 1.000 centros de investigação em 40 países. O objetivo primário foi a redução de AVC isquêmico ou hemorrágico e TE sistêmico. O estudo foi desenhado para não inferioridade da apixabana em relação à varfarina, mas também com objetivos secundários de avaliar a superioridade em relação também aos objetivos primários, hemorragia e morte por qualquer causa. O estudo teve acompanhamento de 1,8 anos e a taxa de eventos primários foi de 1,27% ao ano no grupo de pacientes que recebeu apixabana comparada com 1,60% no grupo que recebeu varfarina (razão de risco com apixabana 0,79; IC 95% variando entre 0,66 e 0,95; $p < 0,001$ para não inferioridade; $p < 0,01$ para superioridade). A taxa de sangramento maior no grupo apixabana foi de 2,13 e 3,09% para o grupo varfarina (razão de risco 0,69; IC 95% variando entre 0,60 e 0,80; $p < 0,001$). A taxa de mortalidade por qualquer causa foi de 3,52 e 3,94% ao ano, respectivamente, para apixabana e varfarina (razão de risco 0,89; IC 95% variando entre 0,80 e 0,99; $p = 0,047$). A taxa de AVC hemorrágico foi de 0,24% para o grupo apixabana e 0,47% para o grupo varfarina (razão de risco 0,51; IC 95% variando entre 0,35 e 0,75; $p < 0,001$). A taxa de AVC isquêmico ou de causa indeterminada foi de 0,97% ao ano para o grupo apixabana e de 1,05% para o grupo varfarina (razão de risco 0,92; IC 95% variando entre 0,74 e

1,13; p = 0,42). Os autores concluíram que apixabana foi superior à varfarina na redução de AVC e TE sistêmico, com menor risco de hemorragia e mortalidade[34].

Mais recentemente, foi publicado o estudo ENGAGE-AF, com o fármaco edoxabana[47]. Trata-se de estudo duplo-cego, que comparou dois regimes de doses de edoxabana, 30 mg ou 60 mg, uma vez ao dia, em relação à varfarina. Foram estudados 21.105 pacientes, com seguimento médio de 2,8 anos (o maior de todos os estudos controlados), também com hipótese de estudo de não inferioridade. Para o desfecho primário, a taxa anual de eventos durante o tratamento foi de 1,5% com varfarina (com TTR médio de 68,4%), comparada com 1,18% no grupo edoxabana 60 mg (HR 0,79; 97,5% IC 0,63 a 0,99; p < 0,001 para não inferioridade) e 1,61% no grupo edoxabana 30 mg (HR, 1,07; 97,5% IC, 0,87 a 1,31; p = 0,005 para não inferioridade). Pela análise de intenção de tratar houve a tendência favorável com dose maior de edoxabana (60 mg) *versus* varfarina (HR 0,87; 97,5% IC, 0,73 a 1,04; p = 0,08) e a tendência não favorável com dose mais baixa de edoxabanai0 mg) *versus* varfarina (HR 1,13; 97,5% IC, 0,96 a 1,34; p = 0,10). A taxa anual de sangramento maior foi de 3,43% com varfarina *versus* 2,75% com edoxabana 60 mg (HR 0,80; 95% IC, 0,71 a 0,91; p < 0,001) e 1,61% com edoxabana 30 mg (HR 0,47; 95% IC, 0,41 a 0,55; p < 0,001). A taxa anualizada correspondente de mortes por causas cardiovasculares foi de 3,17 *versus* 2,74% no grupo edoxabana 60 mg (HR 0,86; 95% IC, 0,77 a 0,97; p = 0,01) e 2,71% no grupo edoxabana 30 mg (HR 0,85; 95% IC 0,76 a 0,96; p = 0,008), sendo as taxas correspondentes dos desfechos secundários (composto de AVC, embolia sistêmica ou morte cardiovascular) de 4,43 *versus* 3,85% (HR 0,87; 95% IC, 0,78 a 0,96; p = 0,005), e 4,23% (HR 0,95; 95% IC, 0,86 a 1,05; p = 0,32).

Baseado nos resultados de todos estes estudos e nas informações recentes comentadas anteriormente sobre os escores de risco para AVC e TE sistêmico em pacientes com FA, o uso de NOAC foi incorporado à prática clínica diária. Também é de suma importância a farmacovigilância que se seguirá à medida que o uso no "mundo real" desses novos fármacos aumente. Neste sentido, os pacientes sob uso de NOAC, embora não necessitem de controle laboratorial rotineiro para ajuste de doses, devem ser sempre seguidos com cuidado, pelo menos com uma a duas monitorações de função renal e hepática, bem como avisados da necessidade de suspensão provisória quando submetidos a procedimentos cirúrgicos com médio a alto riscos de sangramento. O desenvolvimento de antídotos possivelmente aumentará a segurança do uso dos NOAC.

Em situações nas quais a anticoagulação oral estiver fortemente indicada e não for possível o uso por razões diversas, pode ser considerado o implante de oclusor de apêndice atrial esquerdo por intervenção hemodinâmica com cateteres. Estudos com diferentes perfis tecnológicos destes dispositivos têm demonstrado ser uma técnica relativamente segura e com possibilidade de suspensão *a posteriori* da anticoagulação oral[49,50]. Como principal limitação desta interessante abordagem invasiva reside o fato de ser ainda um procedimento de excelência limitado a poucos centros médicos.

Considerações sobre cardioversão na fibrilação arterial

Antes de uma tentativa de cardioversão de modo eletivo, elétrica ou química, caso o paciente faça uso de varfarina, deve estar anticoagulado com RNI na faixa entre 2,0 e 3,0, por 3 a 4 semanas pré-cardioversão, devendo ser mantida por pelo menos mais 4 a 6 semanas. Se o escore de CHA_2DS_2VAsc for maior ou igual a 2, então deve ser considerada a anticoagulação crônica e perene. A ausência de trombos confirmada pelo ecocardiograma transesofágico permite a realização da cardioversão sem anticoagulação prévia, porém as atuais diretrizes[30,35,36] não recomendam esta conduta, é preferível uma anticoagulação prévia. Com a incorporação dos NOAC, as cardioversões podem ser feitas com pelo menos 3 semanas do uso, podendo ser o tempo encurtado, a depender dos últimos resultados dos estudos prospectivos recentemente publicados[51,52].

Arritmias ventriculares

Extrassístoles ventriculares

As extrassístoles ventriculares (EV) podem ocorrem em indivíduos sem cardiopatia estrutural, as chamadas EV idiopáticas; entretanto, também podem ocorrer em indivíduos com cardiopatia estrutural. As EV idiopáticas têm o mecanismo relacionado à atividade deflagrada em razão de pós-potenciais ou por distúrbio do automatismo. A variação da FC, modulada pelo sistema nervoso autônomo, promove aumento no cálcio intracelular, resultando em pós-potenciais ou distúrbios do automatismo[53].

Prevalência

Em indivíduos presumidamente normais, a prevalência estimada de EV varia de acordo com a propedêutica utilizada. Ao ECG de 12 derivações, realizado em uma população de militares sadios, 0,8% dos indivíduos apresentaram EV, variando de 0,5% nos menores de 20 anos até 2,2% nos indivíduos com mais de 50 anos de idade[54]. No entanto, estudos utilizando Holter de 24 horas para monitoração encontraram EV em 50% da população sadia[55,56], sugerindo que a frequência das EV depende do tempo de monitoração. Com o avançar da idade, ocorre o aumento da prevalência de EV, independentemente da presença de doença cardíaca estrutural[55].

A incidência, a frequência e a complexidade da arritmia ventricular são maiores na presença de doença cardíaca estrutural e a implicação no risco de mortalidade esteve ausente nos indivíduos sem doença cardíaca estrutural[57]. Em contraste, a presença de TV polimórfica, mesmo na ausência de doença cardíaca estrutural, consiste

em indicador de risco[58]. As extrassístoles, quando relacionadas ao esforço, apresentam pior prognóstico quando ocorrem durante o esforço; quando ocorrem antes e são suprimidas, geralmente não apresentam pior prognóstico, já na recuperação podem apresentar pior prognóstico apenas quando frequentes[59].

O principal marcador de risco em pacientes com EV é a cardiopatia estrutural[60]. A magnitude deste risco varia de acordo com a doença de base. O fator preditor de risco conferido às EV parece estar diretamente relacionado com a gravidade da doença cardíaca estrutural, avaliada pela função ventricular[61]. A lesão valvar mais comum associada à EV consiste no prolapso da válvula mitral, com registro de EV frequentes ou complexas em 43 a 56% dos adultos monitorados com Holter de 24 horas[62]. Entretanto, há controvérsias quanto a esta afirmação, pois estudos populacionais (Framingham) não demonstraram esta associação entre PVM e EV[63].

Avaliação clínica

O sintoma mais frequentemente relacionado às EV consiste em palpitações secundárias à hipercontratilidade do batimento pós-EV ou a sensação da pausa que ocorre após a EV. As EV podem provocar sensação de irregularidade no pulso, batimentos mais intensos ou sensação de pausa. Entretanto, muitos pacientes podem ser assintomáticos ou apresentar sintomas inespecíficos como dispneia, cansaço e tontura[64].

Exames complementares

Eletrocardiograma

As características eletrocardiográficas das EV incluem: QRS alargado (> 0,12 segundo), onda T invertida em relação ao vetor do QRS e uma pausa compensatória (Figura 17). O nó sinusal mantém o automatismo, no entanto, o impulso não apresenta condução anterógrada, através do NAV, produzindo assim uma pausa compensatória (o intervalo RR que envolve a EV corresponde ao dobro do intervalo RR sinusal).

Outras apresentações das EV consistem em bigeminismo ventricular, que representa uma alternância persistente entre o batimento normal e o prematuro (Figura 18), bem como trigeminismo e quadrigeminismo. Quando duas extrassístoles ocorrem simultaneamente são chamadas par, e acima de três batimentos consecutivos são classificadas como TV.

Outro ponto importante na análise do ECG de 12 derivações de pacientes com extrassístoles é a morfologia. Quando monomórficas ou polimórficas com predomínio de uma morfologia pode-se localizar a origem; as que são originadas no trato de saída geralmente apresentam prognóstico favorável.

Frequentemente, as EV em pacientes sem cardiopatia estrutural apresentam eixo inferior que caracteriza a origem na via de saída dos ventrículos direito e esquerdo. Quando a EV apresenta morfologia de bloqueio de ramo esquerdo, a origem mais comum é na via de saída do VD, já quando apresenta morfologia de bloqueio de ramo direito a origem mais comum é na via de saída do VE, entretanto existem vários detalhes eletrocardiográficos que sugerem a origem direita ou esquerda[65].

Quando a origem é à direita, geralmente a transição de rS para Rs ocorre a partir de V4. Quando a origem é septal, o QRS é mais estreito; quando posterosseptal, a derivação DI é positiva, e negativa quando anterosseptal. As ondas R são mais alargadas e com entalhe nas derivações inferiores e transição mais tardia quando a origem é na parede livre do VD; e quando apresentam onda R maiores em DI e pequenas nas derivações inferiores sugerem localização para-hissiana[65].

As extrassístoles originadas na via de saída do VE ou nas cúspides da aorta apresentam morfologia de bloqueio de ramo esquerdo com eixo inferior, porém a transição ocorre em V3 ou mais precocemente. Algumas vezes apresentam morfologia de bloqueio de ramo direito. As TV originadas nas cúspides da coronária esquerda têm transição mais precoce (V1/V2) que na cúspide da coronária direita (V2/V3). Quando a ativação inicial está retardada, com a medida do índice de deflexão máximo (relação do tempo do início do QRS até a deflexão máxima nas precordiais sobre a largura do QRS total) maior que 0,55, sugere origem epicárdica da taquicardia, assim como R amplo de V1 a V6 sugere a taquicardia originada na veia cardíaca anterior.

Teste ergométrico

O teste ergométrico ajuda também a identificar quando as EV apresentam um comportamento benigno. Quando elas aparecem em repouso e à medida que o teste transcorre com aumento na frequência sinusal são suprimidas por sobre-estimulação, chegando a desaparecer por completo, e quando reaparecem na recuperação são consideradas benignas. Já nos casos que em repouso estão suprimidas e à medida que o esforço transcorre aparecem pareadas e polimórficas e com TV não sustentada, podem significar cardiopatias mais graves, como a TV polimórfica catecolaminérgica.

Holter

O Holter é uma ferramenta fundamental para pacientes com EV. Permite avaliar a densidade de ectopias nas 24 horas, além de permitir identificar se existe uma ou mais morfologias quando se programa a ablação por cateter. Pacientes com densidade alta de EV (geralmente acima de 15 a 20%) podem apresentar taquicardiomiopatia e disfunção ventricular, necessitando de tratamento mais agressivo. O risco dessa condição é maior em pacientes com maior densidade de extrassístoles no Holter[66].

Ressonância magnética cardíaca

Em pacientes com EV frequentes, a ressonância cardíaca é frequentemente empregada para descartar cardiopatia estrutural que esteja relacionada a prognóstico benigno[67]. Já em pacientes com cardiopatia, a ressonância cardíaca permite a quantificação precisa de volumes, massa e fração de ejeção dos ventrículos, bem como permite

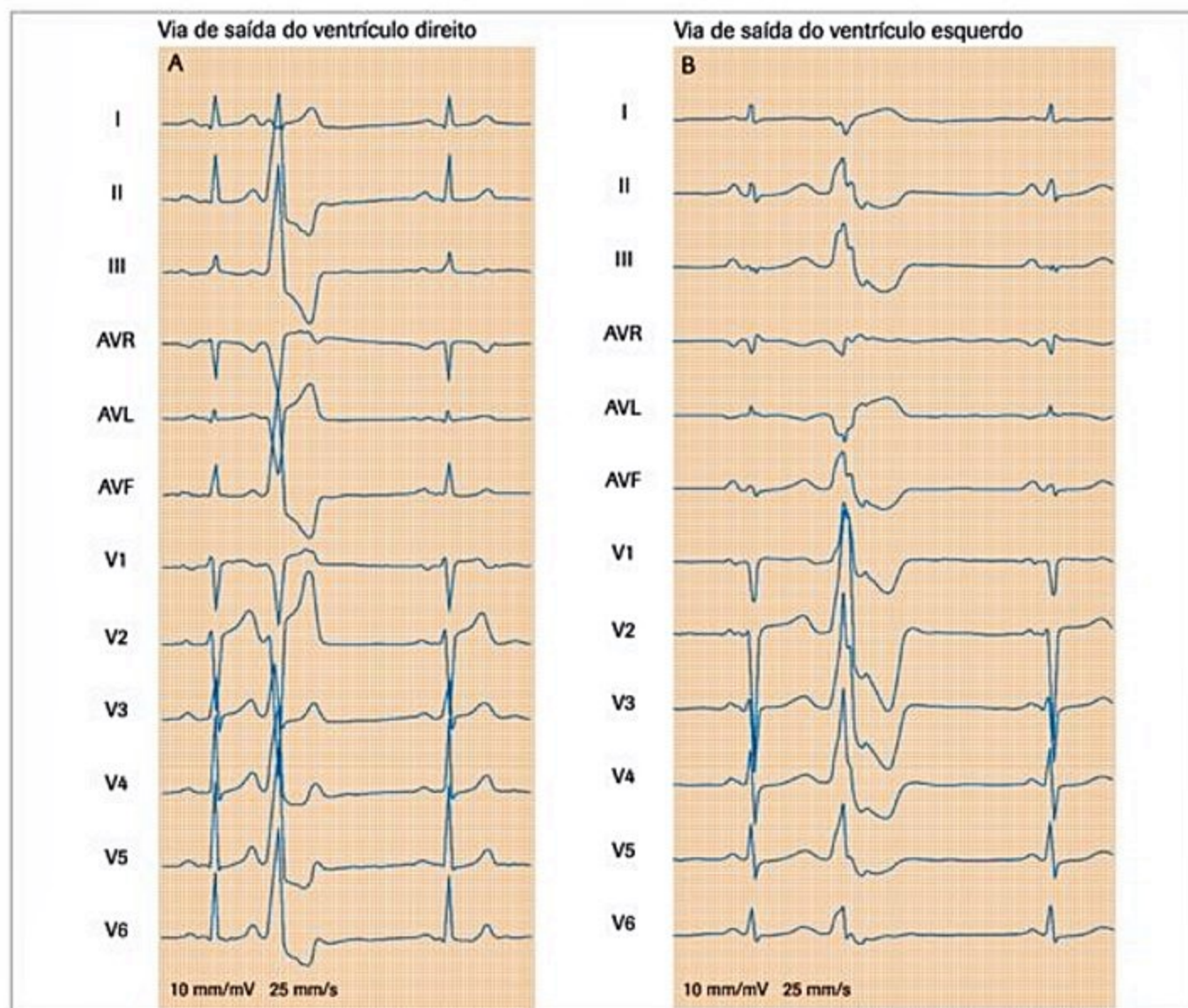



Figura 17. Extrassístole ventricular de via de saída; apresenta morfologia de bloqueio de ramo esquerdo quando originado na via de saída do VD (A) e morfologia de bloqueio de ramo direito quando originado na via de saída do VE (B).

Figura 18. Extrassístoles ventriculares bigeminadas.

identificar a presença, extensão, localização e transmuralidade da cicatriz pela técnica de realce tardio.

Classificação das EV

Existem inúmeras tentativas de classificar as EV com o objetivo de precisar a importância prognóstica. A mais antiga consiste no sistema de Lown, de acordo com frequência multifocal, repetitivas e prematuridade[68]. No entanto, considera-se de maior relevância clínica a ocorrência de EV no contexto da doença cardíaca estrutural, e não a complexidade da EV.

Tratamento das extrassístoles ventriculares

O tratamento das EV de via de saída geralmente deve ser baseado nos sintomas. Pacientes assintomáticos com baixa densidade de EV geralmente não necessitam de tratamento, mas de uma estratificação de risco para excluir cardiopatias. Para pacientes assintomáticos com densidade de EV elevada, geralmente acima de 20%, recomenda-se o tratamento ou o seguimento mais próximo devido ao risco de taquicardiomiopatia[69].

Quando se decide pelo tratamento das EV, inicialmente pode-se utilizar a forma farmacológica. As principais drogas utilizadas para o tratamento de longo prazo são os betabloqueadores, como atenolol e metoprolol; muitas vezes, doses baixas como 25 mg podem ser suficientes para a redução da densidade e melhora dos sintomas. Quando o tratamento inicial falha, pode-se utilizar os antiarrítmicos específicos; o sotalol é uma opção bastante adequada. Outra opção são as drogas da classe IC, como propafenona. A amiodarona deve ser reservada para pacientes com cardiopatia estrutural e disfunção ventricular.

Em recente registro europeu, cardiologistas foram consultados com relação ao tratamento das EV e TV não sustentadas (TVNS); 38% referiram sempre usar tratamento farmacológico para pacientes sintomáticos e apenas 2% em pacientes assintomáticos. A maioria (53%) usa tratamento farmacológico apenas para pacientes sintomáticos com alta densidade de arritmia. Já para assintomáticos, 38% usam tratamento farmacológico quando apresentam alta densidade de arritmias ventriculares idiopáticas. Nesse mesmo estudo, betabloqueador foi a droga mais frequentemente usada como primeira opção (87%) no tratamento das EV e bloqueadores de canais de cálcio, classe IC e sotalol como segunda opção, em 27%, 25 e 11%, respectivamente. Nos pacientes com TVNS, amiodarona foi a mais utilizada (42%)[70].

O pidolato de magnésio na dose de 3 g/dia dividida em duas tomadas pode ser uma opção, principalmente nos pacientes bradicárdicos e intolerantes aos antiarrítmicos específicos[71]. Modificações do estilo de vida com redução da ingesta de cafeína e outros estimulantes podem ser efetivas no tratamento, podendo ser uma opção antes do tratamento farmacológico.

A ablação por cateter pode ser uma opção para pacientes com EV frequentes sintomáticas que sejam refratários ou não toleraram o tratamento com as drogas antiarrítmicas ou que desejam ficar sem medicação (recomendação classe IIa). Já em pacientes assintomáticos, a ablação das EV pode ser considerada quando são muito frequentes para evitar ou tratar a taquicardiomiopatia (recomendação classe IIb). Nos pacientes assintomáticos com EV esporádicas, a ablação não está indicada (recomendação classe III)[69].

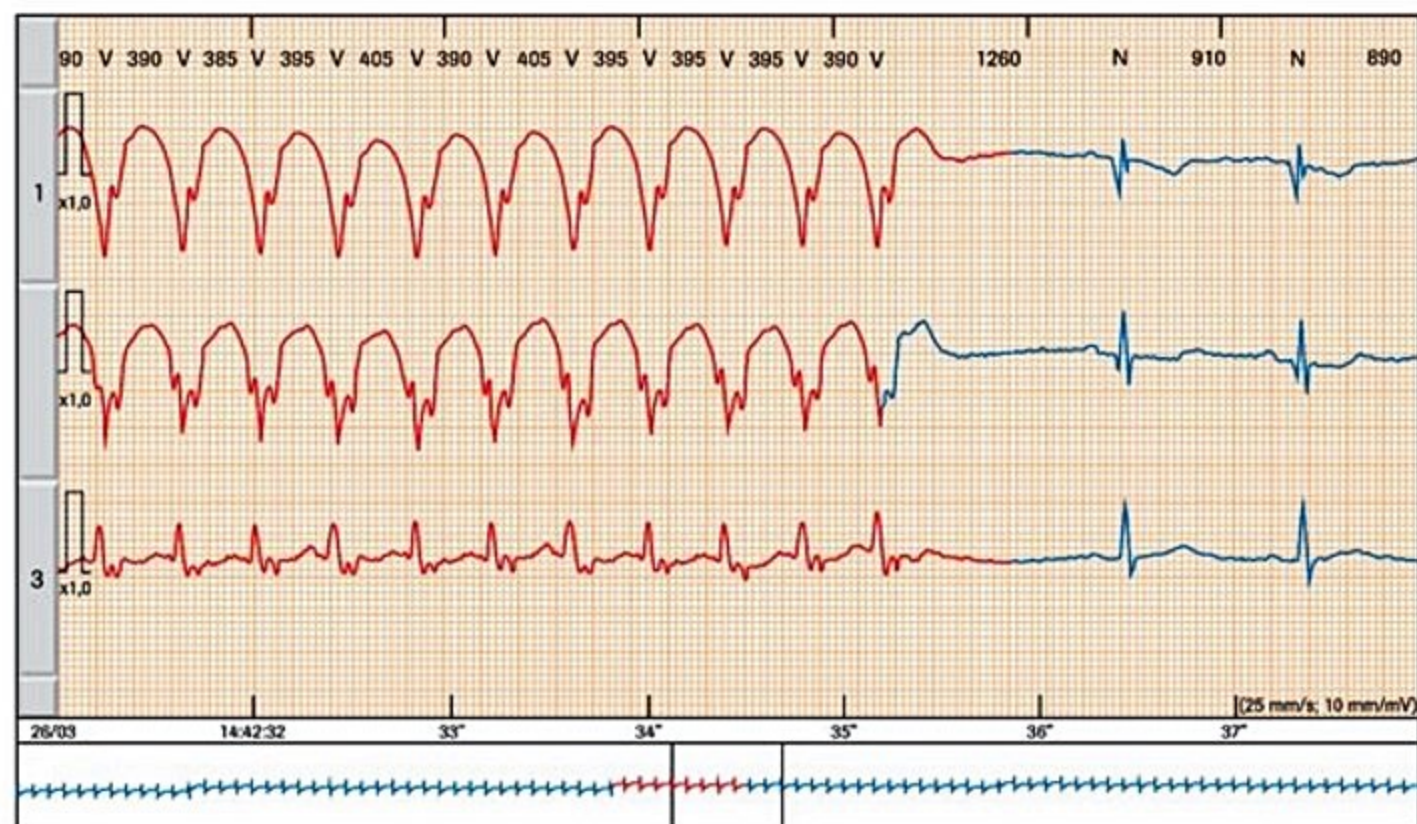
A ablação das EV consiste na identificação do local de maior precocidade, ou seja, o local de origem da EV. Para isso se tornar possível, a EV deve ser preferencialmente monomórfica e em densidade suficiente para mapeamento. Um ponto importante na decisão da indicação de ablação nas arritmias de trato de saída é a morfologia da EV. Quando a EV tem morfologia de bloqueio de ramo esquerdo e eixo inferior, especialmente quando a transição estiver após V4, a origem da EV está na via de saída do VD, tornando-se um procedimento tecnicamente mais fácil, sugerindo-se a indicação de ablação mais precoce. Caso contrário, quando a EV apresenta morfologia de bloqueio de ramo direito, a origem está no VE e muitas vezes ligada ao sistema venoso e com morfologia que sugira origem epicárdica, se prevê um procedimento mais complexo, recomendando maior insistência do tratamento farmacológico. A ablação é um procedimento seguro com taxa de sucesso entre 90 e 95%[7], porém pode variar conforme a localização da EV.

Taquicardia ventricular

Definição, classificação e diagnóstico eletrocardiográfico

Define-se por TV a taquicardia com complexo QRS largo (maior que 120 ms) com mais de três complexos ventriculares sucessivos e com a frequência maior que 100 bpm. Quando a taquicardia persiste por menos de 30 segundos é denominada TVNS (Figura 19) e quando persiste por mais de 30 segundos ou requer interrupção devido à instabilidade hemodinâmica é denominada de TV sustentada (TVS) (Figura 20).

Se a morfologia do complexo QRS for relativamente constante, esta será determinada como TV monomórfica (Figura 20); se o complexo QRS se apresenta com múltiplas morfologias durante cada episódio, é determinada TV polimórfica (Figura 21). Na maioria dos casos, a TVS apresenta frequência de 100 a 220 batimentos/minuto. Nos casos em que a frequência for < 100 batimentos/minutos, é denominada ritmo idioventricular acelerado (RIVA); quando a frequência for > 220 batimentos/minuto, é considerado *flutter* ventricular. E quando não se consegue discernir os complexos QRS com uma atividade elétrica caótica, se caracteriza a FV.

Pode ser difícil distinguir a TV das taquicardias supraventriculares com complexo aberrante. Em uma taquicardia com complexos QRS largos, dois achados sugerem fortemente TV: captura ventricular e complexos de fusão. Os impulsos sinusais podem capturar o ventrículo durante a TV, produzindo um QRS normal (captu-

■ **Figura 19.** Taquicardia ventricular não sustentada.

ra ventricular) ou um QRS de morfologia intermediária entre o QRS normal e o QRS da TV (complexo de fusão). Estes sinais, no entanto, não são comuns e a análise da morfologia do complexo QRS é frequentemente útil.

Brugada et al.[72] elaboraram um algoritmo (Figura 22) para estabelecer o diagnóstico diferencial entre as TV e supraventriculares com condução aberrante que apresenta sensibilidade e especificidade acima de 95%. Nesta situação, são aplicadas quatro perguntas: (1) Existe complexo RS em alguma das derivações do plano horizontal (V1-V6)? Se não existir, o diagnóstico é de TV; (2) Qual é a duração do início da onda R até a porção mais profunda da onda S (nadir da onda S)? Se este valor for maior do que 100 ms (2,5 quadradinhos), confirma o diagnóstico de TV; (3) Existe dissociação AV (maior número de QRS que ondas P)? Em caso positivo, confirma-se o diagnóstico de TV (Figura 3); (4) Os critérios morfológicos clássicos para reconhecimento das TV estão presentes? Quando a morfologia for de bloqueio de ramo direito, o padrão mono ou bifásico com R puro ou qR em V1 e padrão rS (onda r é menor que onda S) em V6 sugere fortemente origem ventricular (Figura 4). Quando a morfologia for de bloqueio de ramo esquerdo, o padrão rS em V1 com duração da onda R maior do que 30 ms e a duração da deflexão intrinsecoide for maior do que 60 ms, assim como quando encontrado padrão QS em V6, sugere fortemente o diagnóstico de TV. Ao final do algoritmo de Brugada, se observa a sensibilidade de 98,7% e especificidade de 96,5% para o diagnóstico correto de TV.

Outro algoritmo eletrocardiográfico mais recente, proposto por Vereckei et al.[73], leva em consideração apenas a análise de uma única derivação, o aVR, e principalmente no passo inicial que avalia a presença de onda R inicial em aVR e confirma de uma maneira bastante simples e rápida o diagnóstico de TV. Os passos seguintes do algoritmo do aVR demonstram TV: observa-se onda r inicial ou q com duração maior que 40 ms (passo 2), entalhe na porção descendente do QRS predominantemente negativo (passo 3) e velocidade de ativação ventricular inicial menor que a final ($Vi/Vf \leq 1$). A sensibilidade deste algoritmo depois do último passo na publicação original foi de 96,5%, e a especificidade, de 75%.

Os mecanismos eletrofisiológicos envolvidos na gênese da TV descritos consistem em reentrada, atividade deflagrada (pós-potenciais tardios ou precoces) ou automatismo anormal no miocárdio ventricular ou no sistema His-Purkinje, abaixo do feixe de His. O mecanismo mais comum para as TV associadas às cardiopatias estruturais é a reentrada, micro ou macroreentrante, relacionada a uma cicatriz no ventrículo, originada por infarto do miocárdio, miocardite ou cirurgia para a correção de cardiopatia congênita. Raramente o distúrbio de automatismo pode ser a causa de TV em pacientes com cicatrizes.

As cardiopatias mais frequentemente associadas à TV relacionada à cicatriz são cardiopatia isquêmica, miocardite prévia, cardiomiopatia chagásica, displasia arritmogênica do VD, sarcoidose, cardiomiopatia dilatada idiopática e pós-operatório de correção de cardiopatia congênita. Em nosso meio, a cardiomiopatia chagásica é a etiologia mais comum, podendo ser encontrada em 50% dos pacientes.

I
II
III
AVR
AVL
AVF
V1
V2
V3
V4
V5
V6
13923_13
10 mm/mV 25 mm/s

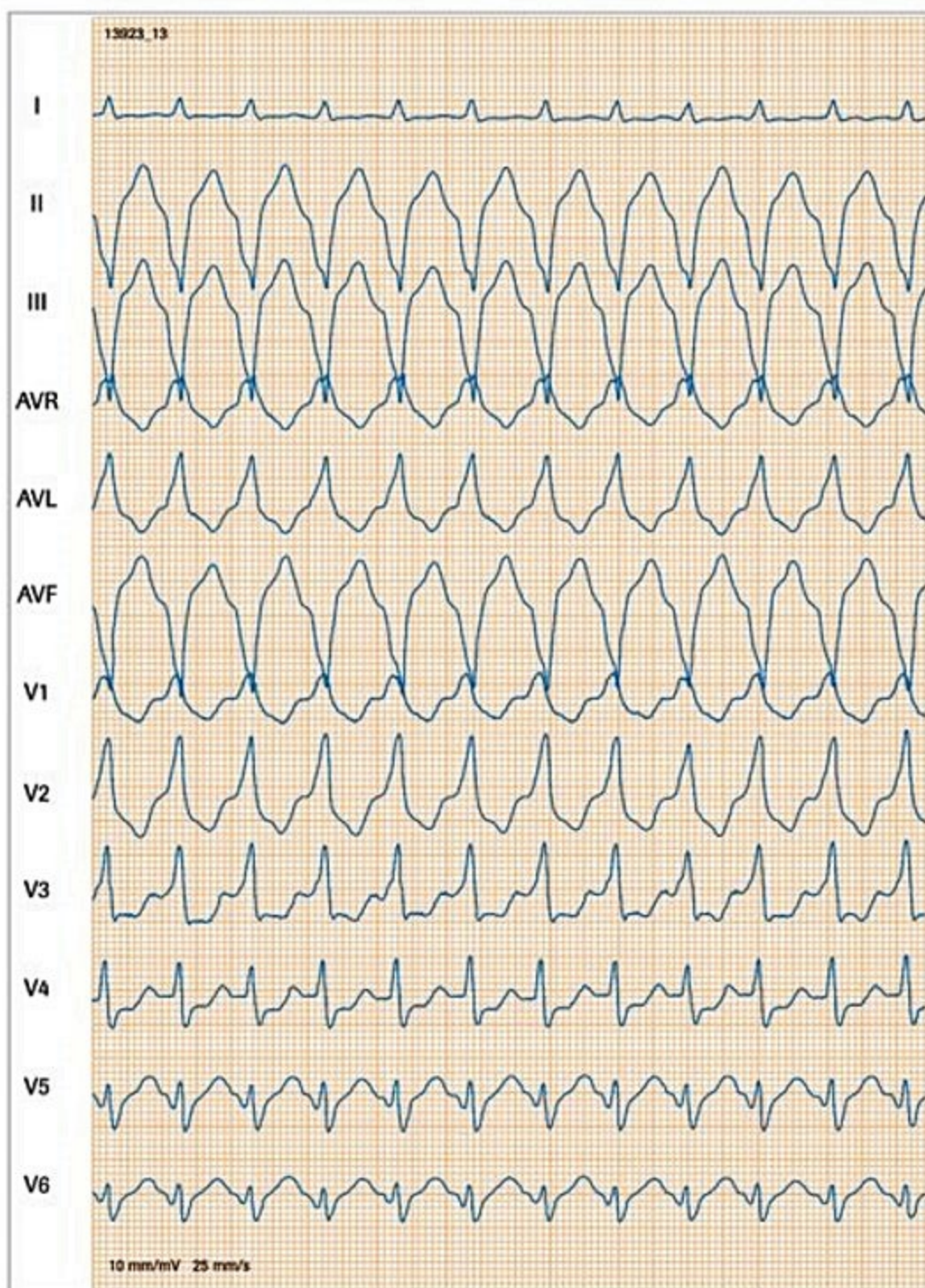



Figura 20. Taquicardia ventricular monomórfica sustentada.

HR: * 267

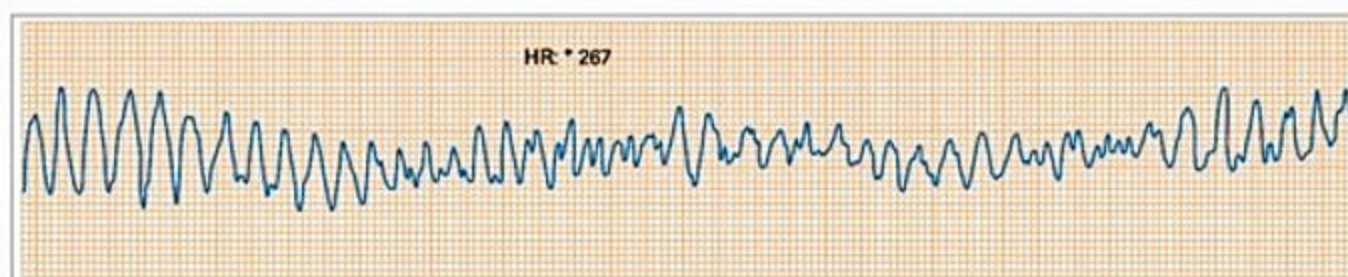



Figura 21. Taquicardia ventricular polimórfica.

Aspectos clínicos

As manifestações clínicas da TV são bem variáveis. Os sintomas relacionados com a TV podem variar de leves até um colapso cardiovascular e morte súbita. O paciente pode apresentar palpitações taquicárdicas ou sintomas relacionados com o débito cardíaco reduzido e hipotensão, como tontura, dispneia, pré-síncope, sínco-

Ausência de complexo RS nas derivações precordiais?

Sim – TV | Não

Intervalo entre início do R até nadir S em derivação precordial maior que 100 ms?

Sim – TV | Não

Dissociação atrioventricular?

Sim – TV | Não

Critério morfológico para TV presente em V1-2 e V6?

Sim – TV | Não

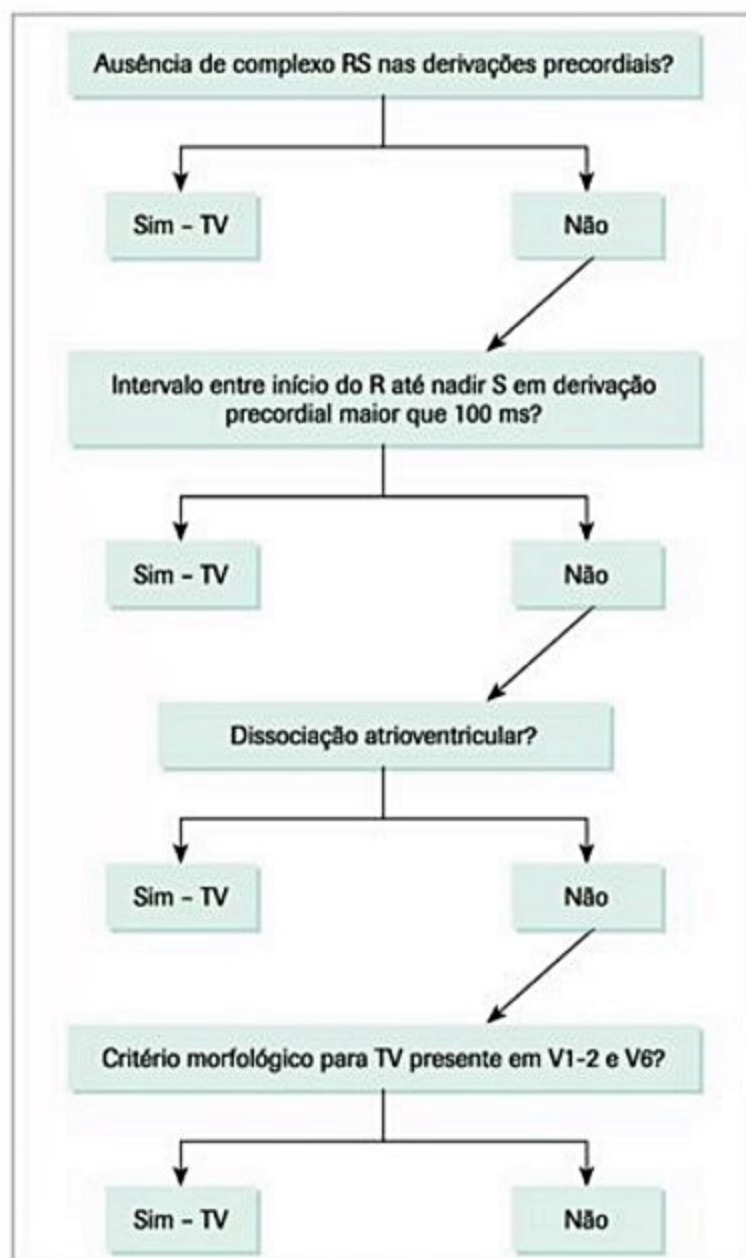



Figura 22. Diagnóstico diferencial de taquicardia de QRS largo[72].

pe, distúrbio visual, alteração do estado mental e sudorese. Em alguns pacientes, ocorre manifestação ou exacerbação da insuficiência cardíaca congestiva. Os pacientes com doença arterial coronariana podem apresentar angina de difícil controle. Caso não se mantenha a pressão sanguínea durante a TV, o paciente pode apresentar colapso cardiovascular e choque cardiogênico. Finalmente, a TV pode degenerar em fibrilação ventricular com morte súbita. Os determinantes das consequências hemodinâmicas e dos sintomas relacionados com a TV são: a frequência (em geral quanto mais rápida a frequência, mais graves são os sintomas); a duração da taquicardia; com a manutenção da TV, os pacientes podem evoluir com instabilidade hemodinâmica e a presença ou não de doença cardíaca estrutural; usualmente, a TV é menos tolerada quando a função ventricular esquerda está reduzida (< 40%). Sintomas como angina e insuficiência cardíaca congestiva frequentemente estão relacionados com doença cardíaca de base.

Tratamento

O tratamento da TVNS sintomática é igual à descrita para EV. O tratamento da TVS pode ser dividido em duas fases: o episódio agudo e a prevenção de recorrências. Na emergência, dependerá das condições hemodinâmicas do paciente. Caso ocorram sinais clínicos de colapso hemodinâmico (hipotensão arterial grave, sudorese fria, diminuição do nível de consciência), a CVE sincronizada é mandatória. Se o paciente estiver hemodinamicamente estável, a arritmia pode ser tratada agudamente com amiodarona ou lidocaína endovenosas (Quadro 5).

O tratamento com TV baseia-se em três pontos principais: (1) otimizar o tratamento da cardiopatia e condições clínicas subjacentes; (2) aliviar os sintomas da arritmia; e (3) evitar a morte súbita.

A investigação diagnóstica após a reversão consiste de Holter de 24 horas, teste de esforço, ressonância magnética cardíaca, ecocardiograma e avaliação de isquemia.

Tratamento farmacológico

Os medicamentos de uso crônico incluem betabloqueador, amiodarona, sotalol e propafenona. Os betabloqueadores têm efeito antiarrítmico principalmente naquelas arritmias desencadeadas pelo esforço, como nas TV automáticas idiopáticas induzidas pelo esforço. Além disso, as drogas dessa classe são capazes de reduzir a mortalidade na fase aguda do infarto do miocárdio. Nos pacientes com insuficiência cardíaca, que são um grupo com alto risco de apresentar TV, os betabloqueadores devem ser considerados em todos os pacientes que não apresentem contraindicação. Um importante benefício dessa classe de drogas nos pacientes com ICC foi a redução da morte súbita.

Quadro 5. Tratamento das taquicardias ventriculares na sala de emergência

Droga	Dose de ataque	Observações	Efeitos adversos
Amiodarona	300 mg EV em 30 minutos (ampola = 150 mg)	Taxa de reversão entre 30-50%	Hipotensão arterial, bradicardia sinusal e *torsades de pointes* (raro)
Lidocaína (2%)	1 mg/kg IV – infusão rápida	Taxa de reversão baixa (20-30%), mas é útil pelo efeito rápido e por não provocar distúrbio hemodinâmico	Neuropatia
Cardioversão elétrica	Choque 200-360 J (monofásico) ou 100-200 J (bifásico) sincronizado após a sedação	Alto índice de reversão	Requer sedação e jejum

A amiodarona tem um papel importante no tratamento do paciente com TV, principalmente com cardiopatias estruturais. Após a reversão da TV, deve-se utilizar amiodarona na dose de 900 mg até o máximo de 1.800 mg, por via endovenosa, em 24 horas. É importante estar atento que a amiodarona por via endovenosa está relacionada com alta taxa de flebite e a troca pela via oral deve ser realizada uma vez estabilizado o quadro. A infusão contínua justifica-se em pacientes com TV recorrentes ou incessantes e na tempestade elétrica. Após a troca para a via oral, deve-se manter uma dose inicial para impregnação, o que ocorre com uma dose cumulativa ao redor de 10 g. Após impregnação, a dose média de manutenção deve ser de 200 a 400 mg, por via oral. A amiodarona, principalmente quando associada aos betabloqueadores, diminui a taxa de choques liberados pelo cardiodesfibrilador implantável (CDI) e ajuda a melhorar a qualidade de vida[74].

Tratamento não farmacológico – cardiodesfibrilador implantável

O CDI é a ferramenta mais útil para a prevenção da morte súbita, entretanto o choque disparado pelo dispositivo, independentemente de ser apropriado ou inapropriado, está associado a efeitos adversos psicológicos ou até possível deterioração da função cardíaca[75], por isso, quando indicado CDI, devem ser consideradas as terapias híbridas com associação de drogas antiarrítmicas e ablação por cateter[69,76].

A Diretriz Brasileira de Dispositivos Cardíacos Implantáveis[77] recomenda o implante do CDI em pacientes com TVS espontânea e disfunção ventricular importante (FEVE < 35%) e expectativa de vida de pelo menos 1 ano (classe I). É possivelmente indicado em pacientes com TVS espontânea refratária a outras terapêuticas e expectativa de vida de pelo menos 1 ano (classe IIa). Nos pacientes com TV incessante, o CDI está contraindicado (classe III) até o controle clínico com ablação ou drogas antiarrítmicas, pois levaria o paciente a múltiplos choques e efeitos deletérios.

Tratamento não farmacológico - ablação por cateter de taquicardia ventricular

A ablação por cateter faz parte de um tratamento híbrido adicionado às drogas antiarrítmicas que buscam a prevenção da recorrência da TV. A indicação clássica de ablação por cateter é para os casos de TVS monomórfica, incluindo as TV interrompidas por choque do CDI que recorrem apesar da terapia antiarrítmica, e a indicação de ablação em caráter de urgência para aqueles casos de tempestade elétrica que não são controlados com drogas antiarrítmicas (Quadro 6)[76]. A seleção de pacientes candidatos para a ablação por cateter de TV deve considerar os riscos e benefícios do procedimento, que são determinados pelas características dos pacientes e pelas condições técnicas disponíveis e a experiência dos operadores em determinado laboratório de eletrofisiologia.

Um ponto importante nas ablações de TV relacionadas à cicatriz é o conhecimento o mais preciso possível do substrato arritmogênico. A evidência de aneurismas nos exames de imagem do ventrículo, a evidência de placas de cicatriz epicárdica, endocárdica ou intramiocárdica em ressonância magnética com realce tardio realizadas previamente à ablação e a evidência precisa da cardiopatia relacionada à TV facilitam o planejamento do procedimento e a escolha da abordagem mais adequada.

Existem vários estudos pequenos que avaliaram o resultado da ablação de TV, sendo o maior deles[78] multicêntrico que incluiu 231 pacientes com TV recorrente (mediana de 11 episódios nos últimos 6 meses) para ablação com cateter irrigado aberto guiado por mapeamento eletroanatômico utilizando mapeamento do substrato e mapeamento da taquicardia com encarrilhamento. O EEF induziu a mediana de três TV, pelo menos uma não mapeável em 69% dos pacientes. A ablação aboliu pelo menos uma TV em 81% dos pacientes e todas as TV

Quadro 6. Indicações para a ablação por cateter das taquicardias ventriculares

Indicações para a ablação por cateter das taquicardias ventriculares
Pacientes com cardiopatia estrutural (incluindo IAM prévio, cardiomiopatia dilatada e displasia arritmogênica do VD)
Ablação por cateter de TV é recomendada:
▪ Para TVS monomórfica sintomática, incluindo TVS interrompidas por CDI, que recorrem apesar de terapia antiarrítmica ou quando as drogas antiarrítmicas não são toleradas ou não são desejadas (recomendação independente de TV ser estável ou instável ou em caso de múltiplas TV) ▪ Para controle de TV incessante monomórfica ou tempestade elétrica não relacionada a causa reversível ▪ Pacientes com extrassístoles monomórficas frequentes e TVNS ou TVS que presumivelmente causem disfunção ventricular ▪ TV por reentrada ramo-a-ramo ou interfascicular ▪ TV polimórfica recorrente sustentada e FC refratárias às drogas antiarrítmicas, quando se suspeita que seja originada por um gatilho que pode ser alvo de ablação
Ablação por cateter pode ser considerada: ▪ Em pacientes com um ou mais episódios de TV monomórfica sustentada apesar de terapia com droga da Classe I ou III ▪ Em pacientes com TV monomórfica sustentada devido a IAM prévio que tem FEVE maior que 30% e expectativa de vida de pelo menos 1 ano, sendo uma alternativa aceitável para terapia com amiodarona ▪ Em pacientes com TV monomórfica sustentada hemodinamicamente tolerada devido a IAM prévio com FE preservada (> 35%) mesmo que não tenham apresentado falha na terapia antiarrítmica
Ablação por cateter de TV é contraindicada: ▪ Na presença de trombo móvel no ventrículo (nesse caso, a ablação epicárdica pode ser considerada) ▪ Em extrassístoles ou TVNS assintomáticas que presumivelmente não causam ou contribuem para disfunção ventricular ▪ Em TV devido a causas transitórias ou reversíveis, como isquemia aguda, hipercalemia e *torsades de pointes* induzida por drogas
Adaptado do Consenso de Experts (EHRA/HRS) para Ablação por Cateter de Arritmias Ventriculares.

em 49%. No seguimento de seis meses, 51% apresentaram recorrência de TV. Embora a recorrência tenha sido comum, a frequência de episódios de TV foi diminuída em número substancial de pacientes. Nos pacientes com CDI, o número médio de terapias, quando comparados os seis meses anteriores com os seis meses posteriores, reduziu de 11 para 0 e 67% dos pacientes tiveram redução de > 75% dos episódios. A mortalidade relacionada ao procedimento foi de 3%, com 6 dos 7 óbitos por TV incontrolável.

Taquicardia ventricular fascicular ou idiopática do ventrículo esquerdo

A TV fascicular foi descrita inicialmente em 1979 por Zipes, com taquicardia com morfologia de ramo direito e desvio do eixo para cima, e como apresentava reversão com a infusão de verapamil passou a ser chamada também de "verapamil sensível"[79]. O mecanismo da arritmia é a reentrada utilizando a rede de Purkinje e o fascículo posteroinferior conectados por uma área de condução lenta que pode estar relacionada a falso tendão ou bandas fibromusculares da região posteroinferior do ventrículo esquerdo (VE) até o septo[80].

O ECG durante TV fascicular apresenta características típicas, com morfologia de bloqueio de ramo direito e eixo desviado para cima. O início de ativação geralmente é rápido, podendo inclusive confundir com taquicardia supraventricular, porém pode-se observar dissociação atrioventricular e em V6 apresenta rS (Figura 23). Menos frequentemente, o circuito da taquicardia pode utilizar o fascículo anterossuperior. Nessa condição, o complexo QRS apresenta morfologia de bloqueio de ramo direito ao ECG com desvio do eixo para a direita. Outra apresentação mais rara é a TV fascicular septal superior, que apresenta QRS com duração menor que 110 ms.

Arritmias ventriculares idiopáticas polimórficas

As arritmias ventriculares idiopáticas polimórficas geralmente estão relacionadas a alterações na repolarização, como na síndrome do QT longo ou curto e síndrome de Brugada, porém, apesar de não apresentarem cardiopatia estrutural, têm um prognóstico pior pelo risco de morte súbita.

A síndrome do QT longo se caracteriza pelo prolongamento anormal do intervalo QT evidenciado no ECG de superfície e está associada ao risco maior de morte súbita devido à FV ou *torsades de pointes*. Geralmente, os episódios de síncope ou parada cardíaca podem ser desencadeados por estresse físico ou emocional, e ocasionalmente podem ser desencadeados por barulhos altos ou quando o indivíduo está em repouso. A síndrome do QT longo pode ser congênita ou pode ser induzida por drogas. Distúrbios hidroeletrolíticos como hipocalemia também estão associados a QT longo[81].

A síndrome de Brugada é identificada pelo padrão eletrocardiográfico típico que é o pseudobloqueio de ramo direito associado ao supradesnivelamento do intervalo ST de V1 a V3, e padrão de barbatana dorsal de golfinho, identificado como Brugada tipo 1 (Figura 24). Quando não são encontradas todas essas alterações, podem ser chamadas de Brugada tipo 2 ou 3. Uma manobra importante para identificar pacientes com Brugada tipo 1 é o posicionamento superior das derivações V1 e V2 no segundo espaço intercostal[82]. A apresentação clínica dessa síndrome é variável, podendo-se encontrar pacientes com parada cardíaca revertida por FV, episódios de síncope ou respiração agônica noturna, que nesse caso apresenta alto risco de morte súbita, mas é possível encontrar pacientes assintomáticos que na maioria das vezes têm baixo risco de morte súbita[83].

Outras formas de TV idiopáticas polimórficas são as extrassístoles ventriculares de acoplamento ultracurto (Figura 25) e a TV polimórfica catecolaminérgica[84].

Bradiarritmias

As bradiarritmias são definidas como alterações do ritmo cardíaco que cursam com frequências cardíacas menores que 60 bpm. Ocorrem por distúrbio na formação ou na condução do estímulo elétrico cardíaco. Podem ser fisiológicas ou induzidas por estados patológicos, por efeito pró-arrítmico de determinados medicamentos, ou ainda por causas acidentais ou programadas.

As bradiarritmias são manifestadas, basicamente, pela disfunção do nó sinusal (DNS) e pelos bloqueios atrioventriculares (BAV). O Quadro 7 descreve as principais causas de bradicardias.

Disfunção do nó sinusal (DNS)

O nó sinusal atua como o marca-passo dominante cardíaco, uma vez que as suas células têm maior automaticidade em relação às outras células do sistema de condução do coração. A frequência sinusal varia de 60 a 100 bpm, resultado da complexa interação entre a função intrínseca das células sinusais, a influência extrínseca do sistema nervoso autônomo e da integridade da condução sinoatrial.

A DNS é uma síndrome clínica caracterizada por sinais e sintomas decorrentes da disfunção crônica do nó sinoatrial, da recuperação lenta ou ausente do ritmo sinusal após CVE e/ou de ritmos de escape deprimidos[85]. A disfunção do nó sinusal pode ser acompanhada por distúrbios da condução no NAV e por taquicardias paroxísticas supraventriculares, usualmente fibrilação ou *flutter* atrial, como parte da síndrome taquibradicárdica.

Pacientes com disfunção do nó sinusal são primariamente idosos, com frequentes comorbidades e alta taxa de mortalidade[86].

A DNS constitui um espectro de manifestações eletrocardiográficas, como a bradicardia sinusal, a parada sinusal, os bloqueios sinoatriais e as taquiarritmias paroxísticas supraventriculares, alternando com períodos de bradicardias ou mesmo assistolias (síndrome taquibradicárdica).

TV fascicular

I II III AVR AVL AVF V1 V2 V3 V4 V5 V6

10 mm/mV 25 mm/s

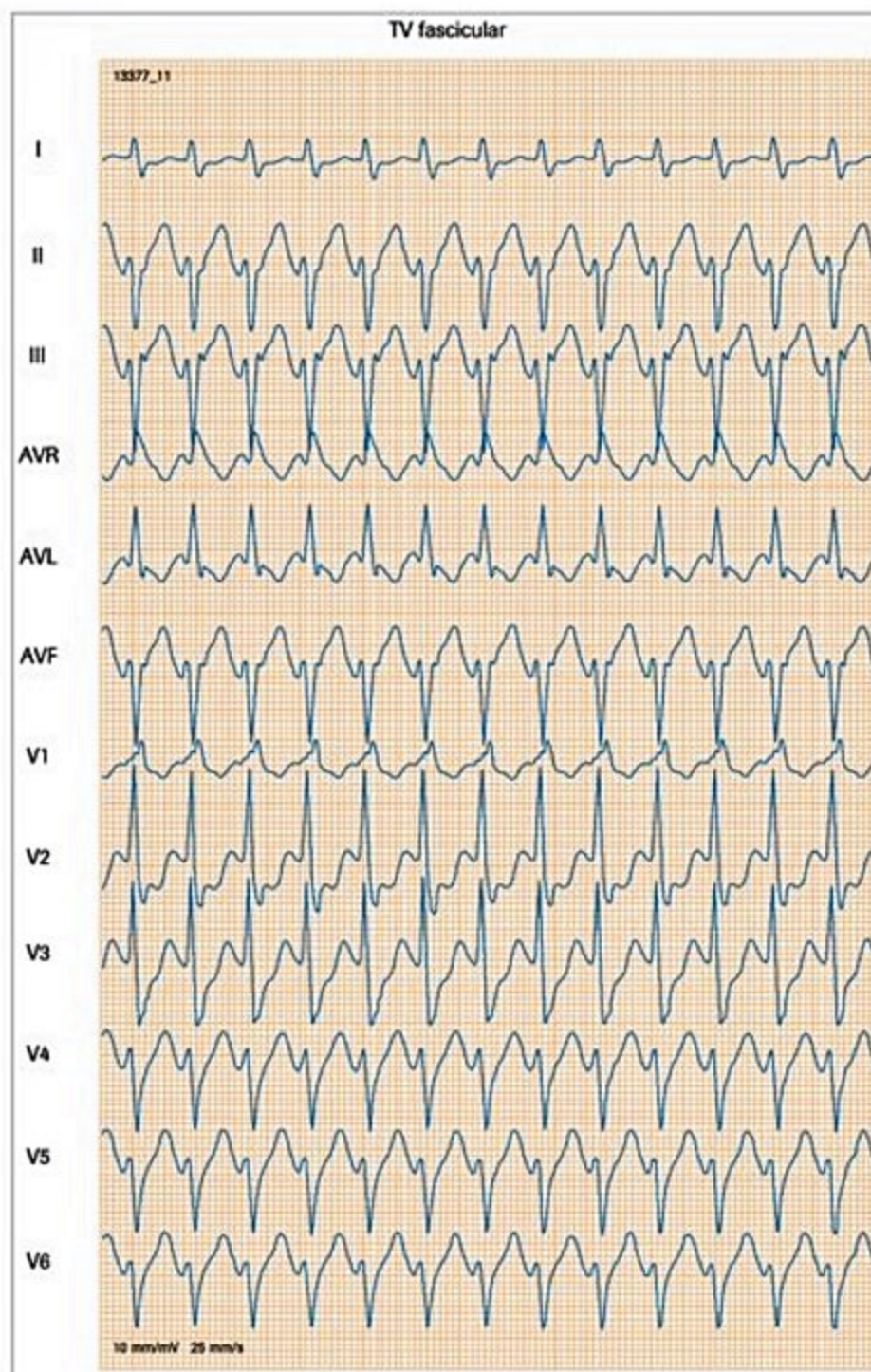



Figura 23. Taquicardia ventricular fascicular. O início do QRS é rápido e apresenta morfologia de bloqueio de ramo direito e eixo para cima quando relacionada ao fascículo posteroinferior.

A DNS idiopática ou primária ocorre em razão do envelhecimento do nó sinusal e da musculatura atrial adjacente. Em alguns casos, o processo degenerativo e a fibrose associados envolvem o NAV e o sistema de condução intraventricular. As formas secundárias estão associadas a algumas doenças cardíacas (isquemia, miocardites, pericardites), a doenças com comprometimento cardíaco (lúpus eritematoso sistêmico [LES], esclerodermia, hipo e hipertireoidismo, hemocromatose, amiloidose, distrofias musculares) e à ação de drogas. No nosso meio, a cardiopatia chagásica destaca-se como a causa mais frequente.

Bradicardia sinusal

Caracteriza-se por eixo normal da onda P e FC menor que 60 bpm (Figura 26A). Porém, é possível encontrar FC menores que 60 bpm na vigília e menores que 40 bpm durante o sono em pessoas saudáveis. Tem maior valor o comportamento persistente da bradicardia durante todo o dia e a ausência de resposta a situações como exercícios e estresse emocional (incompetência cronotrópica).

Bloqueios sinoatriais

Ocorrem por retardo progressivo na transmissão do impulso gerado no nó sinusal pelo tecido atrial, podendo levar a não condução do impulso sinusal e ausência de uma onda P no ECG de superfície (bloqueio sinoatrial de 2º grau tipo I ou Wenckebach) ou por falha súbita da transmissão do impulso sinusal para os átrios (bloqueio sinoatrial de 2º grau tipo II). Eletrocardiograficamente,

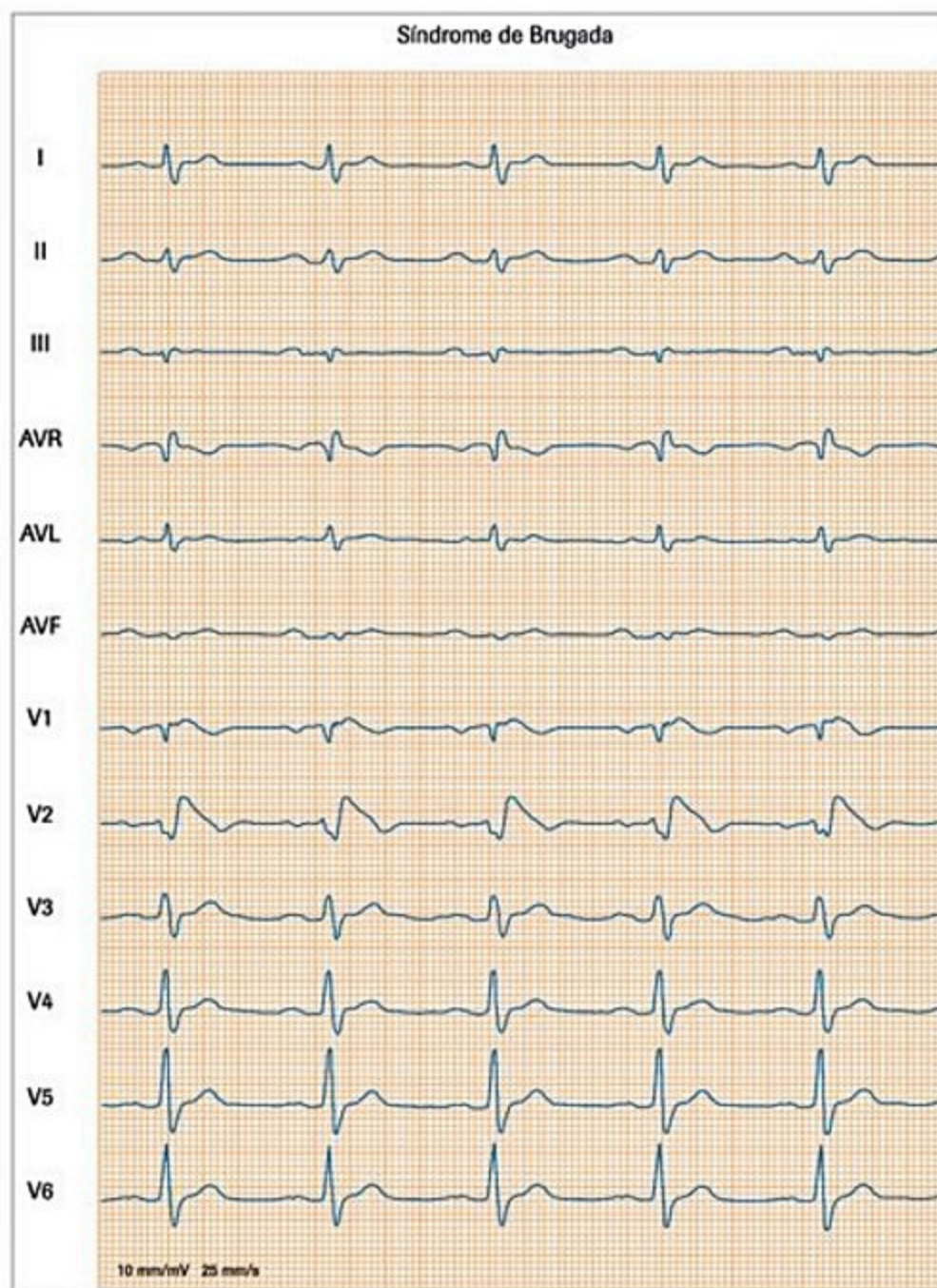



Figura 24. Síndrome de Brugada.

esses bloqueios sinoatriais se manifestam por encurtamento progressivo do intervalo PP (Figura 26B) antecedendo uma pausa menor que duas vezes o intervalo PP que a precede (2° grau tipo I) ou por pausas precedidas por intervalos PP iguais e múltiplas do intervalo PP basal (2° grau tipo II). O bloqueio sinoatrial de 1° grau ocorre por atraso na entrada do impulso sinusal no miocárdio atrial e não é detectado no ECG de superfície. O bloqueio sinoatrial do 3° grau se apresenta com ausência completa de ondas P no ECG, uma vez que os impulsos sinusais são bloqueados dentro da junção sinoatrial. Pode ser confundido com a pausa sinusal.

Pausas sinusais

Ocorrem por falhas na geração do estímulo elétrico no nó sinusal, levando à ausência de ondas P no ECG (Figura 26C). Devem ser diferenciadas do bloqueio sinoatrial, das extrassístoles atriais bloqueadas e da arritmia sinusal fásica (dependente do ciclo respiratório). Eletrocardiograficamente, manifestam-se por pausas na atividade atrial maiores que 3 segundos.

Síndrome taquibradicardia

Caracteriza-se pela coexistência de taquiarritmias supraventriculares e bradiarritmias decorrentes de doença difusa do sistema de condução e do tecido atrial (Figura 26D). Episódios de fibrilação ou taquicardia atrial quando interrompidos levam a pausas (bradicardia sinusal, bloqueios de saída ou mesmo pausas sinusais) com ritmos de escape no NAV, no sistema His-Purkinje ou ventrículos.

Bloqueios atrioventriculares

O NAV é a estrutura do sistema de condução cardíaco responsável pelo retardo fisiológico na condução do impulso elétrico proveniente dos átrios para os ventrícu-

■ **Figura 25.** Extrassístole de acoplamento ultracurto. Geralmente é relacionada ao sistema de His-Purkinje e pode desencadear fibrilação ventricular.

Quadro 7. Principais causas de bradicardias

Intrínsecas	Extrínsecas
Degeneração idiopática (idade)	Síndromes autonômicas
Infarto - isquemia	Síncope neurocardiogênica
Doenças infiltrativas	Hipersensibilidade do seio carotídeo
Sarcoidose, amiloidose	Distúrbios situacionais: tosse, micção, defecação, vômito
Hemocromatose, colagenopatias	
Lúpus, artrite reumatoide, esclerodermia	Drogas
Distrofia muscular miotônica	Betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, clonidina, digoxina, antiarrítmicos
Trauma cirúrgico	Hipotireoidismo
Válvulas congênitas, transplante	Hipotermia
Doenças familiares	Desordens neurológicas
Doenças infecciosas	Desequilíbrios eletrolíticos: hipo e hipercalemia
Chagas, endocardites	

los, permitindo máxima eficiência na dinâmica cardíaca. Sob influência do sistema nervoso simpático ou sob supressão da atividade vagal, o NAV pode chegar a conduzir até 250 bpm. Normalmente, em taquicardias atriais com frequências maiores que 200 bpm, alguns impulsos elétricos são atrasados ou bloqueados no NAV e não chegam aos ventrículos. Quando esses atrasos ou bloqueios ocorrem em ritmo sinusal ou em taquicardia sinusal, definem-se os bloqueios anormais.

Os BAV podem ser congênitos ou adquiridos, paroxísticos ou permanentes, reversíveis ou irreversíveis. O BAV congênito pode aparecer isolado ou em associação com anormalidades anatômicas cardíacas. Ocorre por mau desenvolvimento anatômico do NAV ou sistema His-Purkinje, manifestando-se mais comumente como BAV completo (Quadro 8).

Quadro 8. Etiologia dos bloqueios atrioventriculares

- Idiopático, degenerativo (doença de Lenègre e doença de Lev)
- Cardiopatia isquêmica
- Valvopatias mitral e aórtica
- Terapêuticos: taquicardiomiopatias
- Medicações: digitais, betabloqueadores, antagonistas dos canais de cálcio, antiarrítmicos da classe III
- Infecções: endocardites, doença de Lyme, doença de Chagas
- Doenças inflamatórias: vasculites, miocardites
- Doenças infiltrativas: amiloidose, sarcoidose, carcinomas, hemocromatose
- Colagenoses: LES, esclerodermia, artrite reumatoide
- Trauma cirúrgico
- Doenças neuromusculares: distrofia muscular miotônica, distrofia de Erb
- Anomalias congênitas: transposição corrigida dos grandes vasos da base

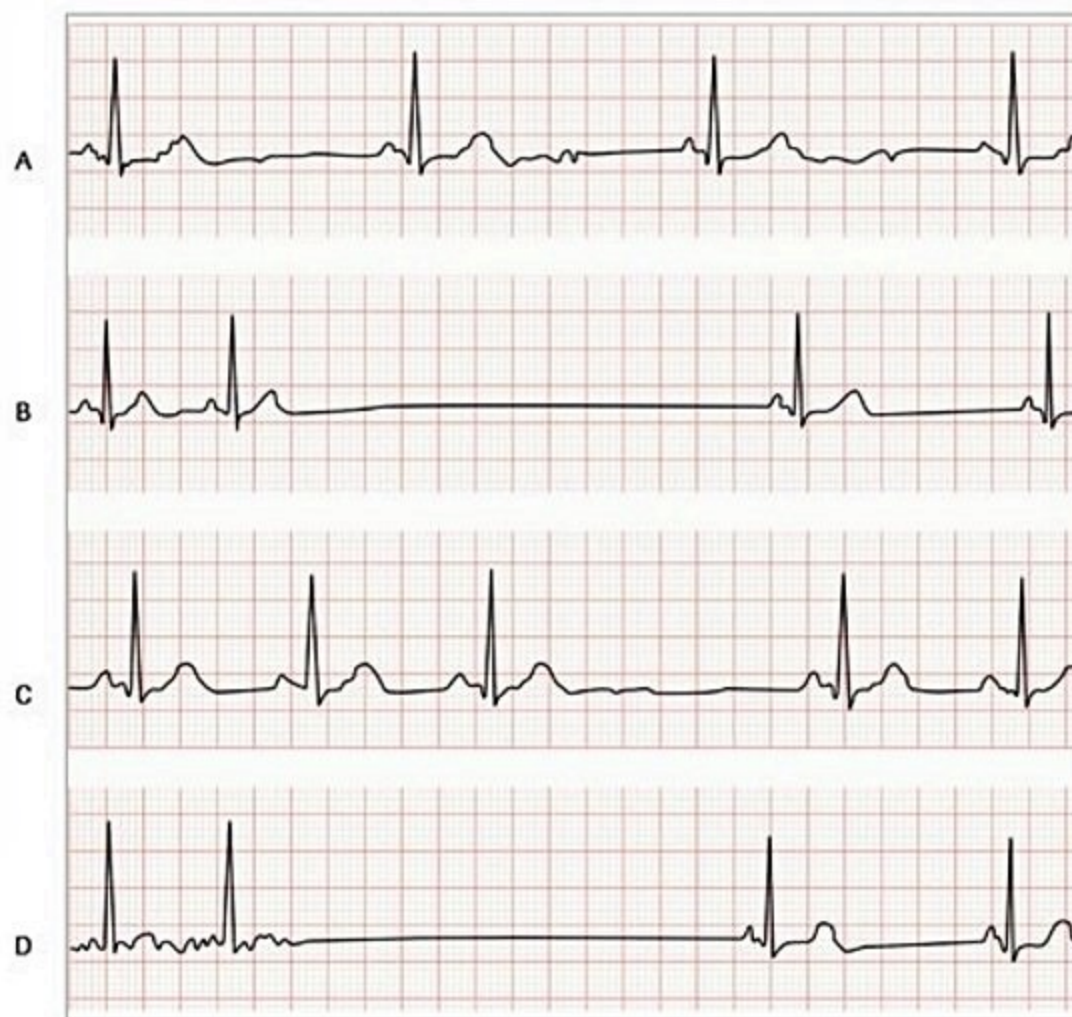



Figura 26. Apresentações eletrocardiográficas da disfunção do nó sinusal: bradicardia sinusal (A), bloqueio sinoatrial (B), pausa sinusal (C) e síndrome taquibradicárdica (D).

Bloqueio atrioventricular do 1º grau

Ocorre por retardo na condução do estímulo elétrico dos átrios para os ventrículos. Esse retardo pode ocorrer no nível dos átrios, do NAV ou do sistema His-Purkinje. O intervalo PR é constituído por três intervalos: PA, AH e HV. O tempo de condução intra-atrial (PA) pode ser avaliado a partir do início da onda P no ECG de superfície até o início da deflexão atrial no eletrograma do feixe de His. O intervalo medido no início da deflexão atrial até a deflexão do His, intervalo AH, principal componente do intervalo PR no ECG, representa a condução através do NAV, e é normal entre 60 e 140 ms. O intervalo de condução pelo sistema His-Purkinje, medido pelo HV, é normal entre 35 e 55 ms e representa, em tempo, no máximo 20% do intervalo PR. Em pacientes com complexos QRS estreitos e aparentemente normais, o retardo na condução é intranodal, na maioria dos casos. Em pacientes com QRS alargados, o retardo é, na maioria, infranodal ou em mais de um sítio. Nesses casos, o intervalo PR raramente se prolonga por mais que 300 ms.

Bloqueio atrioventricular do 2º grau

O BAV do segundo grau caracteriza-se por batimentos com falha completa na condução do estímulo elétrico atrial para os ventrículos. O BAV tipo I, também conhecido como Wenckebach ou Mobitz tipo I, caracteriza-se por aumento progressivo do intervalo PR, com incrementos cada vez menores, até que uma onda P não produza um complexo QRS. A maioria dos BAV de 2º grau tipo I localiza-se no NAV. Quando associados a complexos QRS largos, há aumento na incidência de origem intra ou infra-hissiana. De modo geral, são de bom prognóstico.

BAV do 2º grau tipo II, ou Mobitz tipo II, caracterizam-se por bloqueios súbitos e inesperados da condução atrial para os ventrículos, sem que ocorra aumento prévio do intervalo PR. Esse tipo de BAV tem origem hissiana ou infra-hissiana, e é de mau prognóstico, uma vez que pode evoluir para BAV avançados, assistolia ou taquiarritmias ventriculares.

BAV tipo 2:1 refere-se àqueles em que uma onda P produz um QRS alternando com uma onda P que não o produz. Nessa sequência, nunca ocorrem duas ondas P conduzidas e consecutivas que permitam avaliação da origem do bloqueio. Este tipo de bloqueio pode pertencer à forma atípica do Mobitz I ou ao Mobitz II.

Nos BAV avançados ou de alto grau, a condução atrioventricular está alterada na relação maior que 2:1, ou seja, mais que a metade das despolarizações atriais está bloqueada para os ventrículos. Os intervalos PR são sempre idênticos, o que diferencia esse tipo de bloqueio de 2º grau do BAV do 3º grau. Na maioria, as lesões situam-se no sistema His-Purkinje.

Bloqueio atrioventricular do 3º grau

Neste tipo de bloqueio, não há condução dos átrios para os ventrículos, há dissociação atrioventricular. O marca-passo cardíaco sinusal é totalmente bloqueado para os ventrículos, e o ritmo cardíaco é assumido por um marca-passo subsidiário abaixo da região do bloqueio. Esse ritmo de escape pode ser da junção atrioventricular (40 a 60 bpm) ou do sistema His-Purkinje (20 a 40 bpm). Quando os tecidos desses marca-passos subsidiários são anormais, as frequências de escape podem ser ainda menores. As lesões que originam os BAV do 3º grau podem originar-se em qualquer nível do sistema de condução cardíaco, com predomínio na região infra-hissiana.

Dissociação atrioventricular caracteriza-se por estimulação atrial e ventricular por marca-passos diferentes, e ocorre por BAV ou bloqueio ventriculoatrial. Diferente do BAV completo em que a frequência atrial é sempre mais rápida que a do marca-passo subsidiário que comanda o ventrículo, no bloqueio ventriculoatrial a frequência do marca-passo subsidiário é maior que a sinusal e leva a bloqueio retrógrado da condução, como na taquicardia juncional ou TV[77,87].

A

B

C

D

E

Figura 27. Apresentações eletrocardiográficas dos BAV: BAV de 1º grau (A), BAV de 2º grau tipo I (B), BAV de 2º grau tipo 2 (C), BAV avançado (D) e BAV total (E).

Manifestações clínicas

Síncopes e pré-síncopes são as manifestações clínicas mais frequentes em portadores de bradicardias graves decorrentes de disfunção do nó sinusal ou de BAV, e decorrem de hipoperfusão cerebral transitória. Pode ocorrer ainda diminuição do débito cardíaco no repouso e no exercício, levando a queixas de dispneia aos esforços e em repouso, fadiga e angina do peito. Pacientes com a síndrome taquibradicárdica podem queixar-se de palpitações referentes aos episódios de taquicardia. É importante a correlação dos sintomas com a arritmia. A monitoração eletrocardiográfica ambulatorial pode ser necessária em algumas ocasiões.

Além do déficit cronotrópico, no exame físico de pacientes com bradiarritmias, podem ser observadas alterações no som das bulhas cardíacas e diferentes intensidades de sopros regurgitantes pelas valvas atrioventriculares relacionadas ao grau de dissincronia entre essas câmaras. A presença de ondas proeminentes no pulso venoso sugere o diagnóstico de BAV. Podem estar presentes sinais de insuficiência cardíaca esquerda (estertores crepitantes pulmonares, terceira bulha) e direita (edema periférico, hepatomegalia e estase jugular).

Outras condições clínicas, muitas vezes transitórias e corrigíveis, devem sempre ser consideradas na avaliação clínica das bradiarritmias. São elas: condicionamento físico exagerado, estado de sono, apneia obstrutiva do sono, hipertensão intracraniana, síndromes neuromediadas, hipotireoidismo e uso de drogas cronotrópicas negativas.

Tratamento

O tratamento das síndromes bradicárdicas sintomáticas consiste no restabelecimento da FC para correção dos sintomas e das repercussões hemodinâmicas. O tratamento específico para o controle dos sintomas usualmente envolve o implante de um marca-passo. Medicações podem ser úteis em casos selecionados.

Na disfunção sintomática do nó sinusal, embora o implante de marca-passo seja a base do tratamento, abordagens alternativas e questões adicionais têm sido consideradas, incluindo terapia farmacológica para disfunção do nó sinusal, anticoagulação para reduzir o risco de TE, e a ablação de taquiarritmias em pacientes com síndrome taquibradicardia.

Drogas que aumentem a automaticidade do nó sinusal e a velocidade de condução pelo NAV, como a atropina, o isoproterenol e as xantinas podem ser utilizadas para suporte em alguns casos, nos pacientes hemodinamicamente estáveis.

Marca-passos temporários estão indicados em todos os quadros bradicárdicos hemodinamicamente instáveis, em que seja necessário restabelecer rapidamente uma FC adequada e enquanto são afastadas causas reversíveis.

O implante de marca-passo definitivo é indicado nas bradicardias sintomáticas de causas bem definidas e não reversíveis. O implante promove melhora dos sintomas relacionados a bradicardias, embora não necessariamente resulte em aumento na sobrevida. Recomendações para o implante de marca-passo definitivo para tratamento da DNS estão descritas no Quadro 9[77,78].

Nos BAV, o implante de marca-passo definitivo pode constituir terapêutica primordial para a sobrevida do paciente. Recomendações para implante de marca-passo de-

Quadro 9. Indicações de implante de marca-passo definitivo na disfunção do nó sinusal

Classe I 1. Espontânea, irreversível ou induzida por fármacos necessários e insubstituíveis, com manifestações documentadas de síncopes, pré-síncopes ou tonturas, ou com IC relacionadas à bradicardia (NE C) 2. Com intolerância aos esforços, claramente relacionada à incompetência cronotrópica (NE C)
Classe IIa 1. Espontânea, irreversível ou induzida por fármacos necessários e insubstituíveis, com manifestações de síncopes, pré-síncopes ou tonturas relacionadas com a bradicardia, mas não documentadas (NE C) 2. Síncope de etiologia indefinida, na presença de DNS documentada ao EEF (NE C)
Classe IIB 1. Bradiarritmia sinusal que desencadeia ou agrava IC, angina do peito ou taquiarritmias (NE C) 2. Pacientes oligossintomáticos com FC crônica < 40 min, durante vigília (NE C)
Classe III 1. DNS assintomática ou com sintomas comprovadamente não relacionados à bradicardia (NE C) 2. DNS na presença de bradicardia sintomática por uso de fármacos não essenciais ou substituíveis (NE C)

finitivo nos BAV adquiridos e congênitos estão descritos no Quadro 10[77,78].

Os marca-passos podem ser unicamerais ou bicamerais, ou seja, atriais, ventriculares ou atriais e ventriculares. A seleção do tipo de marca-passo e da programação apropriada para cada paciente dependerá da presença ou da ausência de anormalidades da condução atrioventricular, da presença ou da ausência de arritmias atriais, da intenção de manter sincronia atrioventricular, e da necessidade de responsividade da frequência.

Atualmente, um código de cinco letras é utilizado como nomenclatura dos modos de estimulação para os marca-passos cardíacos (Quadro 11): (1) posição I – câmera(s) estimulada(s) (A-átrio, V-ventrículo, D-ambas); (2) posição II – câmara(s) sentida(s); (3) posição III – modo de resposta: (I) indica que um batimento espontâneo sentido inibe o marca-passo; (D) indica uma resposta dupla e é restrito a marca-passos dupla-câmara (eletrodos nos átrios e ventrículos): um evento sentido no átrio inibe a estimulação atrial, mas dispara a estimulação ventricular. Se um evento ventricular espontâneo for sentido, ele inibirá a estimulação artificial ventricular; (4) posição IV – programabilidade e modulação de frequência. Um R é o único indicador comumente utilizado na posição IV e indica um marca-passo com frequência adaptativa e frequência modulada. Tais marca-passos incorporam um sensor para modular a FC, aumentando a frequência de estimulação durante exercício em resposta a vibração, ventilação-minuto, temperatura, saturação de oxigênio ou outros estímulos; (5) posição V – funções antitaquicardia. Apenas as primeiras três ou quatro primeiras posições são tipicamente usadas.

Drogas antiarrítmicas

As drogas antiarrítmicas atuam modificando a função dos diferentes canais iônicos ou beta-adrenorreceptores das células cardíacas, promovendo uma modificação no potencial de ação, interferindo nos mecanismos da gênese das arritmias (efeito antiarrítmico). Entretanto, em algumas situações essas modificações podem gerar arritmias (efeito pró-arrítmico). A classificação mais usada atualmente das drogas antiarrítmicas é a de Vaughan Williams, baseada nos efeitos eletrofisológicos das diferentes drogas no tecido cardíaco normal (Quadro 12).

A escolha da droga antiarrítmica baseia-se no conhecimento do mecanismo de gênese da arritmia. As arritmias automáticas podem ser tratadas com drogas que modifiquem a frequência de disparo das células de marca-passo; por exemplo: bloqueadores dos canais de cálcio (classe IV) diminuem o influxo de cálcio na membrana, trazendo menor inclinação do potencial de repouso, prevenindo o disparo dessas células. As arritmias por atividade deflagrada podem ser tratadas com drogas que encurtem a duração do potencial de ação (classe IB), como nas arritmias associadas ao QT longo. As arritmias por reentrada são tratadas com drogas que prolonguem a duração do potencial de ação (classes IC e III) ou que diminuam a velocidade de condução dos impulsos pelos tecidos (classe IC), como nas taquicardias ventriculares associadas à cicatriz. Entretanto, as ações das drogas são mais complexas do que a classificação de Vaughan Williams propõe, podendo variar conforme a dose, estados patológicos e situação basal[88].

Antiarrítmicos classe IA

Quinidina

A quinidina exerce pequena atividade em células do nó sinusal denervadas ou isoladas, entretanto suprime o automatismo de fibras de Purkinje normais, especialmente em focos ectópicos. Apresenta efeitos anticolinérgicos e estimulantes do parassimpático, podendo aumentar a frequência de disparo do nó sinusal e facilitar a condução pelo NAV. A quinidina também aumenta a refratariedade de vias acessórias e prolonga a repolarização, sendo esse efeito mais proeminente em frequências menores. A dose usual é de 300 a 600 mg em quatro tomadas diárias, podendo-se utilizar dose de ataque de 600 a 1.000 mg se deseja-se rapidamente concentrações plasmáticas efetivas. Atualmente tem o uso preferencial apenas nas arritmias em pacientes com FC baixa, pela vantagem do efeito vagolítico. Quando utilizada com objetivo da reversão da FA, deve ser usada em conjunto com medicação que diminua a condução pela junção AV (betabloqueador ou digitálico).

Os efeitos adversos mais comum da quinidina são as manifestações gastrointestinais (náusea, vômito, dor ab-

Quadro 10. Indicação de implante de marca-passo definitivo nos bloqueios atrioventriculares
1) BAV de 1º grau
Classe I Nenhuma
Classe IIa Irreversível, com síncopes, pré-síncopes ou tonturas, de localização intra ou infra-His e com agravamento por estimulação atrial ou teste farmacológico (NE C)
Classe IIB Com sintomas consequentes ao acoplamento AV anormal (NE C)
Classe III Assintomático (NE C)
2) BAV de 2º grau
Classe I 1. Permanente ou intermitente, irreversível ou causado por drogas necessárias e insubstituíveis, independente do tipo e localização, com sintomas definidos de baixo fluxo cerebral ou IC consequentes à bradicardia (NE C) 2. Tipo II, com QRS largo ou infra-His, assintomático, permanente ou intermitente e irreversível (NE C) 3. Com *flutter* atrial ou FA, com períodos de resposta ventricular baixa, em pacientes com sintomas definidos de baixo fluxo cerebral ou IC consequentes à bradicardia (NE C)
Classe IIa 1. Tipo avançado, assintomático, permanente ou intermitente e irreversível ou persistente após 15 dias de cirurgia cardíaca ou infarto agudo do miocárdio (IAM) (NE C) 2. Tipo II, QRS estreito, assintomático, permanente ou intermitente e irreversível (NE C) 3. Com *flutter* atrial ou FA, assintomático, com frequência ventricular média abaixo de 40 bpm em vigília, irreversível ou por uso de fármaco necessário e insubstituível (NE C)
Classe IIB 1. Tipo avançado, assintomático, permanente ou intermitente e irreversível não relacionado à cirurgia cardíaca ou IAM (NE C) 2. Tipo 2:1, assintomático, permanente ou intermitente e irreversível associado a arritmias ventriculares que necessitem de tratamento medicamentoso com fármacos insubstituíveis depressores da condução AV (NE C)
Classe III Tipo I, assintomático, com normalização da condução AV com exercício ou atropina IV (NE C)
3) BAV do 3º grau (total)
Classe I 1. Permanente ou intermitente, irreversível, de qualquer etiologia ou local, com sintomas de hipofluxo cerebral ou IC consequentes à bradicardia (NE C) 2. Assintomático, consequente ao IAM, persistente > 15 dias (NE C) 3. Assintomático, com QRS largo após cirurgia cardíaca, persistente > 15 dias (NE C) 4. Assintomático, irreversível, com QRS largo ou intra/infra-His, ou ritmo de escape infra-His (NE C) 5. Assintomático, irreversível, QRS estreito, com indicação de antiarrítmicos depressores do ritmo de escape (NE C) 6. Adquirido, irreversível, assintomático, com FC média < 40 bpm na vigília, com pausas > 3 segundos e sem resposta adequada ao exercício (NE C) 7. Irreversível, assintomático, com assistolia > 3 segundos na vigília (NE C) 8. Irreversível, assintomático, com cardiomegalia progressiva (NE C) 9. Congênito, assintomático, com ritmo de escape de QRS largo, com cardiomegalia progressiva ou com FC inadequada para a idade (NE C) 10. Adquirido, assintomático, de etiologia chagásica ou degenerativa (NE C) 11. Irreversível, permanente ou intermitente, consequente à ablação da junção do nó AV (NE C)
Classe IIa 1. Consequente à cirurgia cardíaca, assintomático, persistente > 15 dias, com QRS estreito ou ritmo de escape nodal e boa resposta cronotrópica (NE C) 2. Consequente à cirurgia cardíaca sem perspectiva de reversão < 15 dias (NE C) 3. Congênito, assintomático, com QRS estreito, má resposta cronotrópica, sem cardiomegalia, com arritmia ventricular expressiva ou QT longo (NE C)
Classe IIB Congênito, com QRS estreito, boa resposta cronotrópica, sem cardiomegalia, com arritmia ventricular expressiva ou QT longo (NE C)
Classe III 1. Congênito, assintomático, QRS estreito, com frequência apropriada para a idade e aceleração adequada ao exercício, sem cardiomegalia, arritmia ventricular e QT longo (NE C) 2. Transitório por ação medicamentosa, processo inflamatório agudo, cirurgia cardíaca, ablação ou outra causa reversível (NE C)

Quadro 11. Modos de estimulação artificial pelo marca-passo
AAI – estimula o átrio, sente o átrio, com inibição da estimulação atrial por um batimento espontâneo atrial
VVI – estimula o ventrículo, sente o ventrículo, com inibição da estimulação ventricular se um batimento ventricular espontâneo for detectado
DDD – estimula átrio e ventrículo, sente átrio e ventrículo. Um batimento atrial sentido inibe a estimulação atrial, mas dispara a estimulação ventricular. Sensibilidade ventricular inibe a estimulação ventricular.
DDI – estimula e sente átrio e ventrículo. Sensibilidade atrial inibe ambas as câmaras (permite condução espontânea), mas a estimulação atrial é seguida por um batimento ventricular sincronizado, a menos que um batimento ventricular espontâneo seja sentido

Quadro 12. Classificação das drogas antiarrítmicas	
Classe I – Drogas com efeito predominante nos canais de sódio	
IA: Drogas que reduzem a V_{max} (velocidade de aumento da fase 0) e prolongam a duração do potencial de ação	Quinidina, disopiramida e procainamida
IB: Drogas que não reduzem a V_{max} e encurtam a duração do potencial de ação	Mexiletina, lidocaína e fenitoína
IC: Drogas que reduzem V_{max}, diminuindo a velocidade de condução, e prolongam discretamente a refratariedade	Flecainida e propafenona
Classe II – Drogas com efeito nos receptores beta-adrenérgicos (betabloqueadores)	Propranolol, atenolol, metoprolol e esmolol
Classe III – Drogas que bloqueiam predominantemente os canais de potássio com modificação dos retificadores e prolongam a repolarização	Sotalol, amiodarona, dofetilida, ibutilida e azimilida
Classe IV – Drogas que bloqueiam os canais lentos de cálcio	Verapamil e diltiazem
Drogas não classificadas	Dronedarona, adenosina, ivabradina

dominal, diarreia). Pode estar também associada à trombocitopenia. A quinidina prolonga o intervalo QT e pode causar *torsades de pointes* em 1 a 3% dos pacientes, o que hoje em dia faz com que o uso seja restrito a um pequeno número de pacientes. Recentemente, a quinidina tem sido usada em pacientes com síndrome de Brugada[89].

Antiarrítmicos classe IB

Lidocaína

A lidocaína tem início de ação rápido, deprime as formas de automatismo normal e anormal e os pós-potenciais precoces e tardios das fibras de Purkinje. Não tem efeito no automatismo do nó sinusal. A administração de lidocaína pode inicialmente ser realizada em bolo na dose de 1 a 2 mg/kg, podendo ser repetida. A dose de manutenção pode variar entre 1 e 4 mg/minuto. A lidocaína pode ser utilizada para tratamento das arritmias ventriculares de diversas etiologias. Pode ser utilizada em pacientes com infarto agudo do miocárdio e TV recorrente. A lidocaína ainda é uma droga bastante útil nos casos refratários, podendo ser associada à amiodarona[90]. Os efeitos colaterais da lidocaína são dose-dependentes e mais comumente são observdas manifestações de toxicidade em sistema nervoso central com lipotímia, parestesia, confusão, *delirium*, convulsões e coma.

Mexiletina

A mexiletina é similar à lidocaína nas propriedades eletrofisiológicas, encurtando a duração do potencial de ação e o período refratário das fibras de Purkinje. Pode resultar em bradicardia grave em pacientes com DNS, porém sem efeito na frequência em pacientes com nó sinusal normal. A dose inicial é de 200 mg 3 x/dia, podendo ser aumentada até uma dose máxima de 1.200 mg/dia.

A mexiletina é útil para o tratamento de pacientes com arritmias ventriculares, sem efeito nas arritmias supraventriculares. Pode ser associada a outras drogas antiarrítmicas, também podendo ser utilizada em pacientes com QT longo. Até 30% dos pacientes podem apresentar efeitos colaterais associados ao uso dessa droga; os mais frequentes são os sintomas neurológicos como tremores, disartria, parestesia, confusão mental, nistagmo e ansiedade. Também podem ocorrer sintomas gastrintestinais. Esses efeitos colaterais estão associados à dose utilizada.

Antiarrítmicos classe IC

Flecainida

Antiarrítmico da classe IC, não disponível no Brasil, tem utilidade no tratamento das arritmias ventriculares, supraventriculares e mais frequentemente na prevenção da recorrência da FA. A dose inicial é de 100 mg 2 x/dia, podendo chegar até 400 mg por dia. A proarritmia é o efeito colateral mais importante da flecainida. Pode agravar distúrbios de condução e está relacionado ao aparecimento de nova arritmia ventricular em 5 a 30% dos pacientes.Tem efeito inotrópico negativo.

Propafenona

A propafenona bloqueia a corrente de sódio rápida, tanto uso-dependente quanto em repouso. No efeito uso-dependente, contribui a habilidade de reverter a FA. A propafenona diminui a excitabilidade e suprime automatismos espontâneos e atividade deflagrada. A propafenona diminui automatismo do nó sinusal, aumenta os intervalos AH, HV e QRS e o período refratário dos átrios, ventrículos, NAV e vias acessórias. A dose inicial é de 150 mg 3 x/dia, podendo-se aumentar até a dose máxima de 1.200 mg/dia. A propafenona é indicada para o tratamento das taquicardias paroxísticas supraventriculares, FA e arritmias ventriculares. A dose de ataque de 600 mg VO de propafenona reverteu 94% das crises de FA de recen-

te começo em pacientes sem cardiopatia estrutural[91]. Os efeitos colaterais mais comuns são alterações no paladar, visão borrada e desconfortos gastrointestinais. Quando se utiliza a propafenona para o tratamento da FA[92], pode-se raramente organizar a arritmia em *flutter* atrial (*flutter* IC), levando ao aumento na FC. Deve ser usada com cautela em pacientes com fração de ejeção deprimida[93].

Antiarrítmicos classe II

Betabloqueadores

Podem ser cardiosseletivos (atenolol, bisoprolol, metoprolol e esmolol) ou não cardiosseletivos (propranolol, labetalol e carvedilol). Alguns possuem atividade simpaticomimética intrínseca (pindolol) ativando discretamente o receptor. O efeito antiarrítmico acontece pela inibição competitiva do beta-adrenorreceptor às catecolaminas, diminuindo automatismos espontâneos do nó sinusal ou outras células adrenérgico-sensitivas. São especialmente úteis nas arritmias associadas à tireotoxicose e feocromocitoma. Não revertem a FA ou o *flutter* crônicos, porém podem ser utilizados para o controle da resposta ventricular pelo prolongamento do tempo de condução AV e da sua refratariedade.

Nas arritmias dependentes da junção AV podem ser úteis na reversão, assim como na prevenção da recorrência. São também utilizados na prevenção de arritmias ventriculares associadas ao QT longo e à isquemia cardíaca, porém não previnem os episódios de TV monomórfica recorrente que ocorrem na ausência de isquemia aguda. Podem também ser associados a outras drogas antiarrítmicas em caso de insucesso na monoterapia. Os efeitos colaterais mais importantes são hipotensão, bradicardia e descompensação de insuficiência cardíaca. Pode-se observar efeito rebote do fármaco se interrompidos subitamente, como descompensação de angina em pacientes coronariopatas. Essa classe de droga, especialmente os não cardiosseletivos, deve ser evitada em paciente com asma e doença broncopulmonar obstrutiva crônica.

Antiarrítmicos classe III

Amiodarona

Quando utilizada cronicamente, a amiodarona prolonga a duração do potencial de ação e a refratariedade de todas as fibras cardíacas sem afetar o potencial de membrana de repouso. Quando avaliada agudamente, prolonga a duração do potencial de ação muscular, porém encurta o das fibras de Purkinje. *In vivo*, a amiodarona antagoniza não competitivamente os receptores alfa e beta e bloqueia a conversão de tiroxina (T4) em triiodotironina (T4), que é responsável por alguns dos efeitos eletrofisiológicos. Aumenta o intervalo PR e o tempo de condução AV. A amiodarona prolonga o intervalo QT, porém não causa grande dispersão do QT. A amiodarona é um vasodilatador periférico e coronariano.

Quando adminstrada por via EV, diminui a FC, resistência vascular sistêmica, força de contração e dP/dt do VE, devendo ser administrada com cautela em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada. Se administrada por VO, não apresenta esses efeitos hemodinâmicos. Apresenta grande volume de distribuição e alto índice de ligação às proteínas. Acumula-se no fígado, pulmão, gordura, pele e outros tecidos. A concentração no miocárdio é 10 a 50 vezes maior que a plasmática. Se administrada por EV, tem efeito incial após 1 a 2 horas e se administrada por VO, requer 2 a 3 dias, algumas vezes até 1 a 3 semanas para o início dos efeitos. Quando o uso é interrompido, a concentração plasmática reduz em 50% nos primeiros 10 dias, porém a eliminação por completo se dá apenas após 53 dias em média. A via de eliminação é hepática.

A dose de administração inicial deve ser maior que a de manutenção a fim de se obter concentrações plasmáticas terapêuticas mais rapidamente. Existem vários esquemas de "impregnação", podendo-se utilizar 600 mg/dia por 1 semana, depois 400 mg/dia por mais 2 semanas, reduzindo a dose de manutenção após esse período. A dose de manutenção deve ser a menor dose efetiva, a fim de se minimizar os efeitos colaterais.

A amiodarona é usada para tratar grande espectro de arritmias ventriculares e supraventriculares. Geralmente, a eficácia é igual ou maior que as outras drogas, entretanto, devido aos efeitos colaterais, deve ter o uso restrito às arritmias complexas como TV, FA[92] e taquicardias atriais ou na falha das outras drogas.

Os efeitos colaterais podem aparecer em até 75% dos pacientes em uso crônico e são relacionados à dose utilizada, a maioria revertida após a suspensão. A toxicidade pulmonar é o efeito colateral mais grave, podendo ocorrer entre 6 e 60 dias em até 5% dos pacientes. O paciente queixa-se de dispneia, tosse seca e febre, evidenciadas por estertores crepitantes e hipoxemia. Observam-se infiltrados pulmonares à radiografia e na tomografia de tórax. A droga deve ser interrompida se forem encontradas alterações pulmonares e o uso de corticosteroides pode ser tentado, embora não existam estudos controlados a respeito.

Idade avançada, alta dose de manutenção da droga e alterações pulmonares prévias são os mais importantes fatores de risco para o aparecimento da toxicidade por amiodarona. Pode-se evidenciar também alterações discretas em enzimas hepáticas, porém o uso pode ser mantido enquanto essa alteração for menor que 2 a 3 vezes o valor normal. A amiodarona inibe a conversão periférica de T4 em T3, podendo levar ao hipotireoidismo. Os pacientes com deficiência de iodo podem apresentar hipertireoidismo após início do uso da amiodarona. Os microdepósitos em córnea são evidenciados em 100% dos pacientes que usam amiodarona por mais de 6 meses, sem efeitos na acuidade visual e sem necessidade de suspensão do fármaco[94]. A amiodarona possui interação com outras drogas de metabolismo hepático, especialmente a

varfarina, que deve ter a dose diminuída após início do uso da amiodarona.

Sotalol

O sotalol é um antiarrítmico da classe III, porém possui atividade betabloqueadora. Prolonga o tempo de repolarização atrial e ventricular devido à ação de bloqueio dos canais IKR. Esses mecanismos prolongam a refratariedade atrial e ventricular, os intervalos AH e QT e diminuem a frequência sinusal. A dose inicial é de 80 mg 2 x/dia, podendo-se utilizar doses maiores do que 320 mg/dia desde que o benefício seja maior que o risco de proarritmia. O sotalol é usado no tratamento das arritmias ventriculares e nas supraventriculares, especialmente na prevenção da recorrência de *flutter* atrial e FA. A proarritmia é o efeito colateral mais sério. A incidência de *torsade de pointes* é de 1,6% na dose de 320 mg/dia e de 4,4% na dose de 480 mg/dia[95]. Os demais efeitos colaterais são os mesmos do uso das drogas betabloqueadoras.

Antiarrítmicos classe IV

Bloqueadores dos canais de cálcio

Os bloqueadores dos canais de cálcio mais comumente usados como droga antiarrítmica são o diltiazem e o verapamil. Também são bloqueadores de canais de cálcio a nifedipina, a amlodipina e a nimodipina. O verapamil e o diltiazem diminuem a inclinação da despolarização diastólica das células do nó sinusal, diminuem o potencial distólico máximo e prolongam o tempo de condução e a refratariedade do NAV. A dose EV de verapamil é de 5 a 10 mg infundidos em 5 minutos, podendo ser repetida; e a dose oral de manutenção é de 240 a 480 mg/dia. O diltiazem EV é usado na dose de 0,25 mg/kg em 2 minutos, podendo ser repetido em 15 minutos. A dose de manutenção oral é de 120 a 360 mg/dia. O verapamil e o diltiazem EV são úteis na reversão das arritmias por reentrada envolvendo a junção AV, e também são utilizados para controle de resposta ventricular na FA e *flutter* atrial persistentes. Em pacientes com FA e Wolff-Parkinson-White, os bloqueadores de canais de cálcio podem diminuir a condução pela junção AV facilitando a condução pela via anômala, o que traz por consequência aumento ainda maior na resposta ventricular e, portanto, não devem ser utilizados nessa situação. O uso crônico por via oral do verapamil e do diltiazem é útil na prevenção das taquicardias por reentrada nodal e TAV ortodrômica; também são usados para controle crônico de resposta em pacientes com FA permanente e *flutter* atrial.

Não tem efeito na prevenção de arritmias ventriculares, exceto na TV idiopática fascicular (verapamil sensível). O uso associado aos betabloqueadores deve ser feito com cautela, pois pode levar à bradicardia. O verapamil não deve ser usado em crianças com menos de 1 ano, assim como em pacientes com insuficiência cardíaca e disfunção do nó sinusal pelo risco de hipotensão, choque cardiogênico e bradicardia. Nos pacientes com FA ou *flutter* de alta resposta ventricular associados a sinais de insuficiência cardíaca, pode-se utilizar com cautela o diltiazem EV para controle de resposta ventricular. O verapamil pode ser hepatotóxico em algumas situações e deve ter o uso evitado em gestantes devido ao risco de bradicardia fetal e hipocontratilidade uterina.

Antiarrítmicos não classificados em Vaughan-Williams

Adenosina

A adenosina interage com os receptores A1 presentes na superfície extracelular das células cardíacas, ativando os canais de K^+ de maneira similar à produzida pela acetilcolina, levando ao aumento na condutância do íon K^+ que encurta a duração do potencial de ação atrial, hiperpolariza a membrana e diminui a contratilidade atrial. Evidenciam-se efeitos similares no nó sinusal e na junção AV. A adenosina diminui a frequência sinusal e prolonga o intervalo AH, frequentemente com bloqueio AV. Observa-se após a infusão da adenosina taquicardia sinusal reflexa. Não tem efeito na condução do sistema His-Purkinje e nas vias anômalas "normais". A adenosina é removida pela degradação enzimática pela fosforilação para adenosina monofosfato e também pela recaptação por um sistema de transporte de nucleosídeo. A meia-vida de eliminação é de 1 a 6 segundos. A dose de administração é de 6 a 12 mg em bolo seguida de *flush*, a fim de que atinja mais rapidamente o coração, podendo ser repetida, se necessário. É a droga de primeira escolha na reversão das taquicardias paroxísticas supraventriculares que dependem da junção AV[21].

Também é uma droga útil no diagnóstico das arritmias por diminuir transitoriamente a condução AV desmascarando as taquicardias atriais e o *flutter* atrial. Também apresenta efeito transitório nas arritmias automáticas com alentecimento e posterior recuperação. As taquicardias ventriculares idiopáticas associadas à atividade deflagrada também podem ser revertidas após a infusão de adenosina, já nas relacionadas à cicatriz essa droga não tem efeito. Em pacientes em uso de metilxantinas essa droga pode ser ineficaz. Os efeitos colaterais de dor pré-cordial, sensação de sufocamento e bradicardia são comuns e transitórios. A adenosina pode desencadear crises de broncoespasmo em pacientes com asma prévia[96]. Também pode induzir FA, que traz risco para pacientes com vias anômalas com condução anterógrada presente. Portanto, sempre deve-se ter sempre disponível um desfibrilador quando essa droga for utilizada na reversão das taquicardias supraventriculares.

Dronedarona

A dronedarona é uma molécula semelhante à amiodarona, com as propriedades eletrofisiológicas semelhantes, porém sem o iodo que está associado à maior parte dos efeitos colaterais da amiodarona. Tem o uso indicado em pacientes com FA[97], entretanto, para FA persistente de alto risco, foi observado aumento na mortalidade[98], tendo o uso reduzido significativamente. Da mesma for-

ma, a dronedarona não está indicada para tratamento das arritmias ventriculares.

Considerações finais

Mecanismos de arritmia

As arritmias cardíacas podem ser decorrentes de alterações em três níveis: celular, tecidual e cardíaco global.

Os mecanismos responsáveis pela ocorrência de arritmias cardíacas estão divididos em três grupos: distúrbio na formação do impulso, distúrbio na condução do impulso ou a associação de ambos.

Drogas antiarrítmicas

Agem pela modificação da função dos diferentes canais iônicos ou beta-adrenorreceptores.

Classificação: IA (quinidina, procainamida e disopiramida), IB (lidocaína, mexiletina e fenitoína), IC (propafenona e flecainida); II (betabloqueadores); III (amiodarona, sotalol e dofetilida); IV (bloqueadores dos canais de cálcio); outras (adenosina).

- Lidocaína: tratamento de arritmias ventriculares de diversas etiologias, especialmente se o intervalo QT for prolongado.
- Propafenona: pode ser utilizada no tratamento crônico e na reversão da FA (*pill-in-the-pocket*).
- Betabloqueadores: inibição competitiva do beta-adrenorreceptor às catecolaminas, diminuindo automatismos espontâneos.
- Amiodarona: é usada para tratar grande espectro de arritmias ventriculares e supraventriculares e, em geral, a eficácia é igual ou maior que as outras drogas. Os efeitos colaterais são comuns nos pacientes em uso crônico.
- Sotalol: usado especialmente na prevenção da recorrência de *flutter* atrial e FA. Há risco de *torsades de pointes*.
- Bloqueadores de canais de cálcio: diminuem o automatismo do nó sinusal e prolongam o tempo de condução e a refratariedade do nó AV.
- Adenosina: droga de primeira escolha na reversão das taquicardias paroxísticas supraventriculares que dependem da junção AV. Efeito transitório.

Arritmias supraventriculares

- Taquicardia por reentrada nodal (TRN): reentrada entre duas vias anatômicas e funcionalmente diferentes no nó AV. ECG: onda P junto ao QRS ou logo após, negativa nas derivações inferiores (pseudo-s) e positiva em V1 (pseudo-r). O tratamento na crise é a reversão com adenosina, e o tratamento de longo prazo pode ser farmacológico (betabloqueadores, IC e bloqueadores de canais de cálcio) ou por meio da ablação por cateter.
- Taquicardia atrioventricular: é a taquicardia paroxística supraventricular que envolve conexões atrioventriculares extranodais (vias anômalas). A forma mais frequente é a TAV ortodrômica. Após reversão, pode-se evidenciar (tratamento com drogas IC e III) ou não pré-excitação (tratamento igual à TRN).
- Taquicardia atrial: pode ser focal ou envolver grandes regiões dos átrios. O tratamento na fase aguda consiste na reversão da arritmia ou no controle da resposta ventricular. Na recorrência frequente, devem-se utilizar as drogas das classes IA, IC e III. A ablação por RF pode ser indicada independentemente do mecanismo, porém o sucesso é maior nas focais do que nas por macrorrentrada.
- *Flutter* atrial: taquicardia atrial macrorrentrante com características eletrocardiográficas típicas. O *flutter* típico utiliza o istmo cavotricuspídeo no sentido anti-horário. Ondas F apresentam aspecto de serrilhado. A CVE é o melhor tratamento na fase aguda e a ablação por cateter, na de longo prazo.
- Fibrilação atrial: arritmia sustentada mais comum. ECG: ritmo irregular e ausência de atividade atrial organizada. Tratamento de longo prazo com drogas das classes IA, IC e III. Um ponto fundamental nos pacientes com FA é a anticoagulação. Existem escores para identificar pacientes de maior risco. Os NOAC recentemente incorporados ao arsenal terapêutico apresentam eficácia e segurança equivalentes às da varfarina.

Arritmias ventriculares

As EV isoladamente não consistem fator de risco, necessitando avaliação da presença de cardiopatia estrutural.

O tratamento clínico está indicado quando o paciente apresenta sintomas ou a densidade de extrassístoles no Holter é elevada.

Podem-se utilizar betabloqueadores, propafenona ou sotalol para tratamento das extrassístoles, devendo a amiodarona ser utilizada apenas em pacientes com cardiopatia estrutural.

A ablação por cateter é uma alternativa para o tratamento das extrassístoles.

TV é definida pela presença de complexos QRS largos (> 120 ms) com mais de 3 complexos ventriculares sucessivos e com a frequência maior que 100 bpm.

O paciente pode apresentar instabilidade hemodinâmica, necessitando de pronta cardioversão.

Quando o paciente se apresenta com TV estável, a abordagem inicial pode ser medicamentosa.

Após a reversão deve-se buscar a avaliação da cardiopatia de base com métodos diagnósticos como ecocardiograma e ressonância cardíaca.

O tratamento de longo prazo nos pacientes com cardiopatia geralmente é híbrido, utilizando drogas antiarrítmicas, CDI e ablação por cateter.

Bradiarritmias

São consideradas bradiarritmias frequências cardíacas inferiores a 60 bpm.

A disfunção do nó sinusal e os processos esclerodegenerativos do nó atrioventricular e sistema His-Purkinje são as causas mais frequentes das bradiarritmias.

A disfunção do nó sinusal pode manifestar-se como bradicardia sinusal, parada sinusal, bloqueios sinoatriais e taquiarritmias paroxísticas supraventriculares, alternando com períodos de bradicardias ou mesmo assistolias (síndrome taquibradicardia).

Os BAV são classificados como de 1°, 2° e 3° graus. Podem ser congênitos ou adquiridos, transitórios ou persistentes. O BAV adquirido idiopático ocorre por fibrose envolvendo o sistema de condução cardíaco. Outras etiologias são isquemia cardíaca, infecções, traumas e medicações.

Pacientes com bradiarritmias hemodinamicamente instáveis devem receber marca-passo provisório para rápida correção da FC.

O tratamento de longo prazo das bradiarritmias é o implante do marca-passo definitivo.

Referências bibliográficas

1. James TN, Sherf L, Fine G, Morales AR. Comparative ultrastructure of the sinus node in man and dog. Circulation. 1966;34(1):139-63.
2. Zipes DP. Genesis of cardiac arrhythmias. Electrophysiological considerations. In: Braunwald E, editor. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: WB Saunders, 1992. pp.588-627.
3. Hoffman BF, Cranefield PF. Electrophysiology of the heart. New York: McGraw-Hill, 1960.
4. Rozanski GJ, Lipsius SL. Electrophysiology of functional subsidiary pacemakers in canine right atrium. Am J Physiol. 1985;249(3 Pt 2):H594-603.
5. Wit AL, Janse MJ. Electrophysiological mechanisms. In: The ventricular arrhythmias of ischemia and infarction. Mount Cisco: Futura, 1993.
6. Spooner PM, et al., editors. Ion chanells in the cardiovascular system: function and disfunction. New York: Futura Publishing, 1994.
7. Wit MR, Rosen AL. Cellular electrophysiology of cardiac arrhythmias. In: Josephson ME, Wellens HJJ, editors. Tachycardias: mechanisms, diagnosis and treatment. Philadelphia: Lea & Febinger, 1984. pp.1-27.
8. Levine JH, Spear JF, Guarnieri T, Weisfeldt ML, de Langen CD, Becker LC, Moore EN. Cesium chloride-induced long QT syndrome: demonstration of afterdepolarizations and triggered activity in vivo. Circulation. 1985;72(5):1092-103.
9. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, et al.; European Society of Cardiology Committee, NASPE-Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias – executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2003;42(8):1493-531.
10. Fu Q, Vangundy TB, Galbreath MM, Shibata S, Jain M, Hastings JL, et al. Cardiac origins of the postural orthostatic tachycardia syndrome. J Am Coll Cardiol. 2010;55(25):2858-68.
11. Raj SR. Postural tachycardia syndrome (POTS). Circulation. 2013;127(23):2336-42.
12. Cappato R, Castelvecchio S, Ricci C, Bianco E, Vitali-Serdoz L, Gnecchi-Ruscone T, et al. Clinical efficacy of ivabradine in patients with inappropriate sinus tachycardia: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover evaluation. J Am Coll Cardiol. 2012;60(15):1323-9.
13. Raj SR, Black BK, Biaggioni I, Paranjape SY, Ramirez M, Dupont WD, Robertson D. Propranolol decreases tachycardia and improves symptoms in the postural tachycardia syndrome: less is more. Circulation. 2009;120(9):725-34.
14. Scanavacca MI, de Brito FS, Maia I, Hachul D, Gizzi J, Lorga A, et al.; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes para avaliação e tratamento de pacientes com arritmias cardíacas. Arq Bras Cardiol. 2002;79(Suppl 5):1-50.
15. Kwaku KF, Josephson ME. Typical AVNRT – an update on mechanisms and therapy. Card Electrophysiol Rev. 2002;6(4):414-21.
16. Selvaraj R, Ananthakrishnapillai A, Sadasivam R, Balachander J. "Pseudo PJRT"-fast-slow AV nodal reentrant tachycardia presenting with tachycardia-induced cardiomyopathy. Pacing Clin Electrophysiol. 2013;36(1):e4-6.
17. Coumel P, et al. Tachycardie permanente par rythme réciproque. Preuves du diagnostic par stimulation auriculaire et ventriculaire. Arch Mal Coeur. 1967;60:1830-64.
18. Haghjoo M, Bahramali E, Sharifkazemi M, Shahrzad S, Peighambari M. Value of the aVR lead in differential diagnosis of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. Europace. 2012;14(11):1624-8.
19. Smith GD, Fry MM, Taylor D, Morgans A, Cantwell K. Effectiveness of the Valsalva manoeuvre for reversion of supraventricular tachycardia. Cochrane Database Syst Rev. 2013. 3:CD009502.
20. Delaney B, Loy J, Kelly AM. The relative efficacy of adenosine versus verapamil for the treatment of stable paroxysmal supraventricular tachycardia in adults: a meta-analysis. Eur J Emerg Med. 2011;18(3):148-52.
21. Ferreira JF, Pamplona D, César LA, Leite PF, Sosa EA, da Luz PL, Bellotti G. Comparative study between verapamil and adenosine triphosphate in the treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia. Arq Bras Cardiol. 1996;66(2):55-7.
22. Alboni P, Tomasi C, Menozzi C, Bottoni N, Paparella N, Fucà G, et al. Efficacy and safety of out-of-hospital self-administered single-dose oral drug treatment in the management of infrequent, well-tolerated paroxysmal supraventricular tachycardia. J Am Coll Cardiol. 2001;37(2):548-53.
23. Wang NC. Dual atrioventricular nodal nonreentrant tachycardia: a systematic review. Pacing Clin Electrophysiol. 2011;34(12):1671-81.
24. Garcia-Bolao I, Díaz-Infante E, Gallego AM; Spanish Society of Cardiology Working Group on Electrophysiology and Arrhythmias. Spanish Catheter Ablation Registry. Seventh official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Electrophysiology and Arrhythmias (2007). Rev Esp Cardiol. 2008;61(12):1287-97.
25. Munger TM, Packer DL, Hammill SC, Feldman BJ, Bailey KR, Ballard DJ, et al. A population study of the natural history of Wolff-Parkinson-White syndrome in Olmsted County, Minnesota, 1953-1989. Circulation. 1993;87(3):866-73.
26. Ruder MA, Davis JC, Eldar M, Abbott JA, Griffin JC, Seger JJ, Scheinman MM. Clinical and electrophysiologic characterization of automatic junctional tachycardia in adults. Circulation. 1986;73(5):930-7.
27. Roberts-Thomson KC, Kistler PM, Kalman JM. Focal atrial tachycardia I: clinical features, diagnosis, mechanisms, and anatomic location. Pacing Clin Electrophysiol. 2006;29(6):643-52.
28. Morrison LJ, Deakin CD, Morley PT, Callaway CW, Kerber RE, Kronick SL, et al.; Advanced Life Support Chapter Collaborators. Part 8: Advanced life support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. Circulation. 2010;122(16 Suppl 2):S345-421.
29. Garcia Cosio F, Pastor A, Núñez A, Magalhaes AP, Awamleh P. Atrial flutter: an update. Rev Esp Cardiol. 2006;59(8):816-31.
30. Zimerman LI, et al. Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. Arq Bras Cardiol. 2009;92(6 Suppl 1):1-39.
31. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2006;114(7):e257-354.
32. O'Neal WT, Soliman EZ, Qureshi W, Alonso A, Heckbert SR, Herrington D. Sustained pre-hypertensive blood pressure and incident atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. J Am Soc Hypertens. 2015;9(3):191-6.
33. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). Heart Rhythm. 2011;8(8):1308-39.
34. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al.; Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2002;347(23):1825-33.
35. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2010;31(19):2369-429.
36. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al.; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2014;130(23):e199-267.
37. Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJ, et al.; Heart Rhythm Society; European Heart Rhythm Association; European Cardiac Arrhythmia Society; American College of Cardiology; American Heart Association; Society of Thoracic Surgeons. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and

the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. Europace. 2007;9(6):335-79.
38. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, Kuklik P, Lau DH, Lim HS, et al. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc. 2013;2(2):e004549.
39. Gillinov AM, Gelijns AC, Parides MK, DeRose JJ Jr, Moskowitz AJ, Voisine P, et al.; CTSN Investigators. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery. N Engl J Med. 2015;372(15):1399-409.
40. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, Murray E; BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. Lancet. 2007;370(9586):493-503.
41. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al.; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;364(9):806-17.
42. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. Chest. 2010;137(2):263-72.
43. Roldan V, Marín F, Fernández H, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Valdés M, et al. Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a "real-world" population with atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy. Chest. 2013;143(1):179-84.
44. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-51.
45. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883-91.
46. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(11):981-92.
47. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2013;369(22):2093-104.
48. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, Due KM, Callréus T, Rosenzweig M, Lip GY. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in "real-world" patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. J Am Coll Cardiol. 2013;61(22):2264-73.
49. Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA, Neuzil P, Schuler G, Wiebe J, et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). J Am Coll Cardiol. 2013;61(25):2551-6.
50. Urena M, Rodés-Cabau J, Freixa X, Saw J, Webb JG, Freeman M, et al. Percutaneous left atrial appendage closure with the AMPLATZER cardiac plug device in patients with nonvalvular atrial fibrillation and contraindications to anticoagulation therapy. J Am Coll Cardiol. 2013;62(2):96-102.
51. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. Circulation. 2011;123(2):131-6.
52. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, et al.; X-VeRT Investigators. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. Eur Heart J. 2014;35(47):3346-55.
53. Badhwar N, Scheinman MM. Idiopathic ventricular tachycardia: Diagnosis and management. Curr Probl Cardiol. 2007;32(1):7-43.
54. Hiss RG, Lamb LE. Electrocardiographic findings in 122,043 individuals. Circulation. 1962;25:947-61.
55. Brodsky M, Wu D, Denes P, Kanakis C, Rosen KM. Arrhythmias documented by 24 hour continuous electrocardiographic monitoring in 50 male medical students without apparent heart disease. Am J Cardiol. 1977;39(3):390-5.
56. Sobotka PA, Mayer JH, Bauernfeind RA, Kanakis C Jr, Rosen KM. Arrhythmias documented by 24-hour continuous ambulatory electrocardiographic monitoring in young women without apparent heart disease. Am Heart J. 1981;101(6):753-9.
57. Kennedy HL, Whitlock JA, Sprague MK, Kennedy LJ, Buckingham TA, Goldberg RJ. Long-term follow-up of asymptomatic healthy subjects with frequent and complex ventricular ectopy. N Engl J Med. 1985;312(4):193-7.
58. Viskin S, Belhassen B. Polymorphic ventricular tachyarrhythmias in the absence of organic heart disease: classification, differential diagnosis, and implications for therapy. Prog Cardiovasc Dis. 1998;41(1):17-34.
59. Jouven X, Zureik M, Desnos M, Courbon D, Ducimetière P. Long-term outcome in asymptomatic men with exercise-induced premature ventricular depolarizations. N Engl J Med. 2000;343(12):826-33.
60. Aquaro GD, Pingitore A, Strata E, Di Bella G, Molinaro S, Lombardi M. Cardiac magnetic resonance predicts outcome in patients with premature ventricular complexes of left bundle branch block morphology. J Am Coll Cardiol. 2010;56(15):1235-43.
61. Huikuri HV, Mäkikallio TH, Raatikainen MJ, Perkiömäki J, Castellanos A, Myerburg RJ. Prediction of sudden cardiac death: appraisal of the studies and methods assessing the risk of sudden arrhythmic death. Circulation. 2003;108(1):110-5.
62. Kligfield P, Levy D, Devereux RB, Savage DD. Arrhythmias and sudden death in mitral valve prolapse. Am Heart J. 1987;113(5):1298-307.
63. Freed LA, Levy D, Levine RA, Larson MG, Evans JC, Fuller DL, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. N Engl J Med. 1999;341(1):1-7.
64. Kim RJ, Iwai S, Markowitz SM, Shah BK, Stein KM, Lerman BB. Clinical and electrophysiological spectrum of idiopathic ventricular outflow tract arrhythmias. J Am Coll Cardiol. 2007;49(20):2035-43.
65. Hoffmayer KS, Gerstenfeld EP. Diagnosis and management of idiopathic ventricular tachycardia. Curr Probl Cardiol. 2013;8(4):131-58.
66. Niwano S, Wakisaka Y, Niwano H, Fukaya H, Kurokawa S, Kiryu M, et al. Prognostic significance of frequent premature ventricular contractions originating from the ventricular outflow tract in patients with normal left ventricular function. Heart. 2009;95(15):1230-7.
67. Markowitz SM, Weinsaft JW, Waldman L, Petashnick M, Liu CF, Cheung JW, et al. Reappraisal of cardiac magnetic resonance imaging in idiopathic outflow tract arrhythmias. J Cardiovasc Electrophysiol. 2014;25(12):1328-35.
68. Lown B, Wolf M. Approaches to sudden death from coronary heart disease. Circulation. 1971;44(1):130-42.
69. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2006;114(10):e385-484.
70. Svendsen JH, Goette A, Dobreanu D, Marinskis G, Mabo P, Blomström-Lundqvist C; Scientific Initiative Committee, European Heart Rhythm Association. Outpatient evaluation and management of patients with ventricular premature beats or non-sustained ventricular tachycardia. Europace. 2012;14(2):294-6.
71. Falco CN, Grupi C, Sosa E, Scanavacca M, Hachul D, Lara S, et al. Successful improvement of frequency and symptoms of premature complexes after oral magnesium administration. Arq Bras Cardiol. 2012;98(6):480-7.
72. Brugada P, Brugada J, Mont L, Smeets J, Andries EW. A new approach to the differential diagnosis of a regular tachycardia with a wide QRS complex. Circulation. 1991;83(5):1649-59.
73. Vereckei A, Duray G, Szénási G, Altemose GT, Miller JM. New algorithm using only lead aVR for differential diagnosis of wide QRS complex tachycardia. Heart Rhythm. 2008;5(1):89-98.
74. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, et al.; Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients (OPTIC) Investigators. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. JAMA. 2006;295(2):165-71.
75. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. N Engl J Med. 2008;359(10):1009-17.
76. Aliot EM, Stevenson WG, Almendral-Garrote JM, Bogun F, Calkins CH, Delacretaz E, et al.; European Heart Rhythm Association (EHRA); Registered Branch of the European Society of Cardiology (ESC); Heart Rhythm Society (HRS); American College of Cardiology (ACC); American Heart Association (AHA). EHRA/HRS Expert Consensus on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias: developed in a partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a Registered Branch of the European Society of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm Society (HRS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA). Heart Rhythm. 2009;6(6):886-933.
77. Martinelli Filho M, et al. Guidelines for Implantable Electronic Cardiac Devices of the Brazilian Society of Cardiology. Arq Bras Cardiol. 2007;89(6):e238-e238.
78. Stevenson WG, Wilber DJ, Natale A, Jackman WM, Marchlinski FE, Talbert T, et al.; Multicenter Thermocool VT Ablation Trial Investigators. Irrigated radiofrequency catheter ablation guided by electroanatomic mapping for recurrent ventricular tachycardia after myocardial infarction: the multicenter thermocool ventricular tachycardia ablation trial. Circulation. 2008;118(25):2773-82.
79. Zipes DP, Foster PR, Troup PJ, Pedersen DH. Atrial induction of ventricular tachycardia: reentry versus triggered automaticity. Am J Cardiol. 1979;44(1):1-8.
80. Nakagawa H, Beckman KJ, McClelland JH, Wang X, Arruda M, Santoro I, et al. Radiofrequency catheter ablation of idiopathic left ventricular tachycardia guided by a Purkinje potential. Circulation. 1993;88(6):2607-17.
81. Roden DM. Clinical practice. Long-QT syndrome. N Engl J Med. 2008;358(2):169-76.
82. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, et al.; Study Group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. Circulation. 2002;106(19):2514-9.
83. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli PG, Gaita F, Tan HL, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. Circulation. 2010;121(5):635-43.

84. Napolitano C, Bloise R, Monteforte N, Priori SG. Sudden cardiac death and genetic ion channelopathies: long QT, Brugada, short QT, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, and idiopathic ventricular fibrillation. Circulation. 2012;125(16):2027-34.
85. Ferrer MI. The sick sinus syndrome in atrial disease. JAMA. 1968; 206(3):645-6.
86. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, Silverman R, Leon A, Yee R, et al.; Mode Selection Trial in Sinus-Node Dysfunction. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. N Engl J Med. 2002;346(24):1854-62.
87. Epstein AE, Dimarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, et al.; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Association for Thoracic Surgery; Society of Thoracic Surgeons. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. Heart Rhythm. 2008;5(6):e1-62.
88. Vaughan Williams EM. Classifying antiarrhythmic actions: by facts or speculation. J Clin Pharmacol. 1992;32(11):964-77.
89. Marquez MF, Bonny A, Hernández-Castillo E, De Sisti A, Gómez-Flores J, Nava S, et al. Long-term efficacy of low doses of quinidine on malignant arrhythmias in Brugada syndrome with an implantable cardioverter-defibrillator: a case series and literature review. Heart Rhythm. 2012;9(12):1995-2000.
90. Yoshie K, et al. Renewed impact of lidocaine on refractory ventricular arrhythmias in the amiodarone era. Int J Cardiol. 2014;176(3):936-40.
91. Alboni P, Tomita T, Takeuchi T, Okada A, Miura T, Motoki H, Ikeda U. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. N Engl J Med. 2004;351(23):2384-91.
92. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. N Engl J Med. 2000;342(13):913-20.
93. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Rüppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). Circulation. 2000;102(7):748-54.
94. Vassallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. JAMA. 2007;298(11):1312-22.
95. Hohnloser SH. Proarrhythmia with class III antiarrhythmic drugs: types, risks, and management. Am J Cardiol. 1997;80(8a):82g-89g.
96. Burki NK, Alam M, Lee LY. The pulmonary effects of intravenous adenosine in asthmatic subjects. Respir Res. 2006;7:139.
97. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ; ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;360(7):668-78.
98. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, et al.; PALLAS Investigators. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(24):2268-76.

Valvopatias e Endocardite Infecciosa

28

Tarso Augusto Duenhas Accorsi
Flávio Tarasoutchi

SUMÁRIO

Conceitos iniciais

A doença cardíaca valvar (valvopatia cardíaca) é habitualmente consequente à agressão crônica às cúspides ou ao aparato valvar e pode cursar com sobrecarga de pressão e/ou volume nas câmaras cardíacas. As valvopatias mais significativas (com maior prevalência e repercussão clínica) estão relacionadas às câmaras esquerdas – valvopatias mitral e aórtica – que serão abordadas neste capítulo. A doença cardíaca valvar, caracteristicamente, leva prejuízo à abertura valvar (estenose valvar), ao fechamento valvar (insuficiência valvar) ou ambos (dupla disfunção) e, depois de instalada, evolui silente ao longo de anos, com a ocorrência de mecanismos adaptativos, que mantém o paciente assintomático e com baixa incidência de complicações.

Quando os mecanismos adaptativos (hipertrofia e remodelamento atrial e ventricular) não conseguem manter baixas as pressões de enchimento e/ou o débito cardíaco adequado, habitualmente, o paciente torna-se sintomático – sinais/sintomas de insuficiência cardíaca (IC) e/ou isquemia miocárdica – e uma nova fase (de descompensação) se inicia, porém agora com elevada morbimortalidade. Ainda não há tratamento farmacológico capaz de alterar a história natural das valvopatias, apesar de múltiplas opções para controle dos sintomas. Portanto, a fase sintomática implica o tratamento intervencionista valvar (a maioria cirúrgico, seja conservando a valva nativa – plástica valvar, ou realizando implante de prótese – biológica ou mecânica)[1]. Em qualquer fase da história natural da doença valvar podem acontecer exacerbações ou situações emergenciais, mas notadamente são mais frequentes quando o indivíduo já apresentou sintomas (Figura 1).

Quando um paciente portador de valvopatia segue a história natural da doença, permanecendo sintomático sem proposta intervencionista, é comum a evolução para insuficiência respiratória refratária por congestão pulmonar e/ou baixo débito cardíaco que, se não adequadamente tratados, evoluem com hipoxemia grave e insuficiência de múltiplos órgãos implicando em óbito de causa cardíaca.

Outra situação, menos comum na prática diária, é a ocorrência de valvopatia regurgitante aguda, seja mitral ou aórtica, levando à IC agudamente manifesta. Nesta situação, quase sempre a manifestação clínica é dramática e o paciente tem indicação de tratamento cirúrgico valvar de emergência[2].

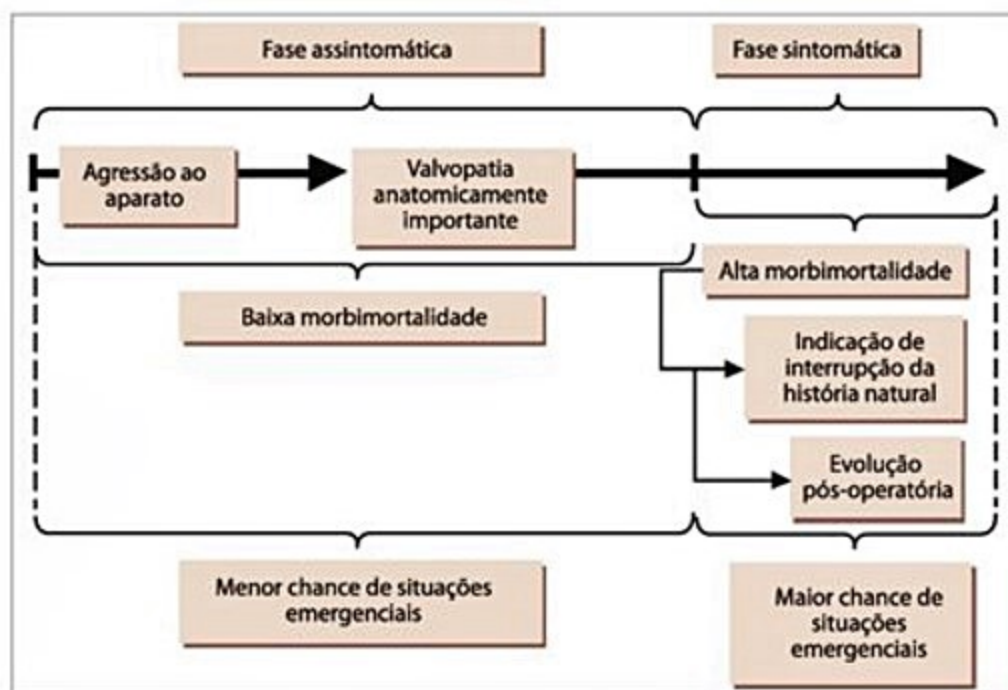



Figura 1. Evolução das valvopatias.

Classificação atual dos estágios das valvopatias

Recentemente, a Diretriz Norte-Americana de Doença Valvar de 2014, baseada na história natural das valvopatias, classificou os pacientes em estágios – conforme descrito a seguir – com implicação diagnóstica e terapêutica (Quadro 1)[3]. Todas as recomendações intervencionistas são baseadas nesta classificação. Cada valvopatia tem subitens diferentes – detalhados ao longo do capítulo.

Causas

O Quadro 2 exemplifica as principais causas relacionadas às valvopatias cardíacas crônicas e o Quadro 3 relativas às valvopatias agudas. As principais alterações agudas da função valvar podem estar relacionadas a causas infecciosas, isquêmicas, arritmias e complicações em próteses. No entanto, a maioria dos pacientes que procura o pronto-socorro apresenta evolução natural de valvopatia anatomicamente importante não tratada[4].

Quadro 1. Estágios das valvopatias

Estágio	Definição	Sintomas
A	Sob risco	Não
B	Doença em progressão	Não
C	Anatomicamente importante assintomática (com ou sem complicadores)	Não
D	Anatomicamente importante sintomática	Sim

Quadro 2. Causas mais frequentes de valvopatias crônicas

Estenose aórtica	Congênita
	Febre reumática
	Valva aórtica bicúspide
	Aterosclerótico-degenerativa (calcificação)
Insuficiência aórtica	Febre reumática
	Degenerativa
	Endocardite infecciosa
	Valva aórtica bicúspide
	Secundária a aneurisma da aorta torácica
	Doenças reumatológicas
	Medicações para obesidade
Estenose mitral	Febre reumática
	Degenerativa (raramente anatomicamente importante)
Insuficiência mitral	Febre reumática
	Prolapso da valva mitral
	Degenerativa
	Endocardite infecciosa
	Secundária à dilatação do anel/cardiomiopatias
	Isquêmica (por remodelamento geométrico do VE em pacientes com infarto inferodorsal)

Manifestações clínicas

A maioria das valvopatias manifesta-se com sinais e sintomas de IC congestiva, uma vez que os portadores apresentam doença anatomicamente importante. No entanto, o espectro de manifestações possíveis é amplo, con-

Quadro 3. Causas mais frequentes de emergências em valvopatias	
Valvopatia regurgitante aguda	
Insuficiência mitral aguda	Endocardite infecciosa
	Isquemia/rotura de músculo papilar
	Trauma torácico
	Após valvuloplastia mitral (iatrogênica)
Insuficiência aórtica aguda	Endocardite infecciosa
	Dissecção aguda de aorta
	Trauma torácico
	Após valvuloplastia aórtica (iatrogênica)/ implante transaórtico de bioprótese aórtica
Doença infecciosa	Endocardite infecciosa
	Abscesso do anel valvar
Doença inflamatória	Surto agudo de febre reumática
Doença isquêmica	Isquemia/rotura de músculo papilar
Arritmias	Taquiarritmias (FA predominantemente)
	Bradiarritmias
Evolução natural da valvopatia não tratada	
Emergências em próteses	
Bioprótese	Rotura de prótese/degeneração estrutural
	Calcificação de prótese importante
Prótese mecânica	Trombose
	Obstrução
	Fratura de disco

forme citado no Quadro 4. É comum a exacerbação por desencadeantes como sobrecargas hídricas/salina, sobrecarga física/emocional, má adesão ao tratamento medicamentoso, infecções, arritmias, gestação, anemia, entre outros. Também se destaca que a presença de valvopatia é um dos principais fatores de risco para endocardite infecciosa (EI), que é uma doença complexa e grave, com múltiplas possibilidades de manifestação clínica.

De forma geral, deve-se suspeitar de valvopatia quando houver manifestação de IC, síndrome coronariana, embolização, arritmia e EI, partindo-se para o raciocínio diagnóstico descrito a frente.

Perfil atual do portador de valvopatia/ endocardite infecciosa e características da população brasileira

A doença valvar representa uma significativa parcela das internações por doença cardiovascular no Brasil. Diferentemente de países mais desenvolvidos, a febre reumática ainda é uma etiologia relevante das valvopatias no Brasil, responsável por cerca de 50% dos casos. Esta informação deve ser valorizada ao se aplicar dados de estudos internacionais na nossa população, tendo em vista que os doentes reumáticos apresentam média etária menor, assim como imunologia e evolução exclusivas dessa patologia.

Quadro 4. Principais manifestações clínicas das valvopatias	
Sinais e sintomas de congestão cardíaca esquerda	Dispneia/ortopneia/dispneia paroxística noturna
	Tosse/sibilância/hemoptise/rouquidão
	Taquipneia/esforço respiratório
	Estertores crepitantes difusos
	Cianose
	Queda da saturação de oxigênio
Sinais e sintomas de congestão cardíaca direita	Estase jugular
	Hepatomegalia/ascite/esplenomegalia
	Edema de membros inferiores/anasarca
Sinais e sintomas de baixo débito cardíaco	Sonolência/irritabilidade
	Fadiga/fraqueza
	Extremidades frias/aumento do tempo de enchimento capilar
	Pulso fino/cianose de extremidades
	Pré-síncope/síncope
Sinais de insuficiência coronariana	Angina
Sinais e sintomas de arritmia	Palpitações/pré-síncope/síncope
	Pulso arrítmico/bradicardia/taquicardia
Sinais de embolização	Déficit neurológico agudo
	Alteração de perfusão/pulso em membros
Sinais de endocardite infecciosa	Febre/emagrecimento
	Petéquias/alterações vasculares
	Artralgia/artrites
Sinais de surto reumático	Febre/artralgia/artrite
	Atrito pericárdico/sopros novos/sopro de Carey Coombs

A valvopatia mitral reumática mais comum é a dupla disfunção não balanceada (insuficiência e estenose em diferentes estágios de evolução) manifestada entre a segunda e a quinta décadas de vida. Caracteristicamente, a insuficiência mitral corresponde à lesão aguda, enquanto a estenose às lesões crônicas; entretanto, é possível que pacientes apresentem graus variados de estenose e insuficiência mitral. O prolapso da valva mitral (PVMi), no Brasil, é a segunda causa de insuficiência mitral (IMi), cuja evolução é dependente da intensidade do prolapso e tem idade média de apresentação em torno de 50 anos.

A valvopatia aórtica tem apresentação bimodal, e nos indivíduos jovens destacam-se a etiologia reumática e a doença congênita bicúspide, enquanto em idosos prevalece a doença aórtica senil calcífica, que está associada a fatores de risco tradicionais para aterosclerose (dislipidemia, tabagismo e hipertensão arterial).

Alguns dados epidemiológicos emergentes vêm mudando a forma de apresentação de pacientes com doenças valvares. A população geriátrica, cada vez mais frequente nas unidades de internação e consultórios, apresenta índices elevados de calcificação e disfunção val-

var. Em geral, os idosos realizam poucas atividades físicas ou são sedentários, são comuns achados sugestivos de lesões valvares graves em indivíduos assintomáticos ou oligossintomáticos, frequentemente estenose aórtica. Atualmente, há aumento de pacientes portadores de cardiomiopatias (isquêmica, hipertensiva, alcoólica, por drogas etc.) nos quais há IMi secundária, mas não menos importante. Também há aumento do número de pacientes com comorbidades graves portadores de valvopatias, com limitação para avaliação e indicação de tratamento intervencionista, como os portadores de neoplasia em radioterapia e/ou quimioterapia, entre outros.

Nos últimos anos, várias intervenções menos invasivas surgiram na tentativa de tratamento da população com alto risco cirúrgico. Implante percutâneo de bioprótese e clipe mitral, ambos realizados no laboratório de hemodinâmica do HCFMUSP.

A EI incide cada vez mais nos idosos e hospitalizados, frequentemente associada a próteses, cateteres, fios de marca-passo e outros procedimentos invasivos, além da maior participação de estafilococos e outros germes agressivos (bacilos Gram-negativos). Porém, grande parte da população brasileira apresenta má saúde bucal e baixo acesso ao tratamento odontológico, com manutenção de alta incidência de endocardite estreptocócica em valva nativa e próteses[5].

Diagnóstico das valvopatias

Um preciso diagnóstico anatômico e funcional é fundamental para o correto manejo das valvopatias[4]. O ponto de partida é a anamnese e o exame físico, com destaque para a ausculta cardíaca. O exame físico permite uma avaliação confiável, com alta especificidade, para o diagnóstico das valvopatias. As múltiplas opções de métodos complementares de investigação não substituem e nem tornaram obsoleta a propedêutica cardiovascular. Não há exame complementar com sensibilidade e especificidade máximas para o diagnóstico anatômico, etiológico e funcional das valvopatias, fazendo com que a impressão clínica inicial seja imprescindível para definição e interpretação da avaliação subsidiária; inclusive maximizando a relação custo-benefício da saúde. Destaca-se também a frequente dissociação entre achados clínicos e de exames complementares, cuja progressão da avaliação complementar – principalmente com exames invasivos – só deve ser feita após alta suspeita clínica de valvopatia[6].

Há várias divergências de diagnóstico e conduta em valvopatia entre as diretrizes publicadas em outros países, devido à pouca evidência baseada em trabalhos randomizados com grandes amostras[7-10]. E também há nítida diferença entre as recomendações de diretrizes e a adoção na prática médica diária[11]. A diretriz norte-americana de valvopatias de 2014 apresenta cerca de três quartos das recomendações com nível de evidência C[1]. Estas informações reforçam a importância da experiência nacional, com adaptações à realidade local, para o diagnóstico e a tomada de decisão em valvopatias.

Não há dados de anamnese que confirmem o diagnóstico de valvopatia. Com exceção da estenose mitral (EMi), as valvopatias são mais prevalentes no sexo masculino. A maioria dos pacientes com sequela valvar reumatismal não relata surto reumático prévio e a maioria dos pacientes com febre reumática aguda não evoluem para sequela valvar. No entanto, antecedente de surto reumático, EI, infarto agudo do miocárdio, síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos, outras doenças do colágeno, além de sopro detectado em avaliação de rotina (principalmente nas primeiras décadas de vida), adultos idosos e uso de medicações anorexígenas aumentam a probabilidade de valvopatia. A indicação de uso de anticoagulante por arritmia e/ou embolização deve ser questionada, tendo em vista que valvopatia, principalmente mitral, é causa de base em potencial. Destaca-se ainda que a sequela reumatismal é frequente, e causa importante de IC em jovens no Brasil. Porém, também há mudança da população-alvo acometida por valvopatias no país, com aumento das etiologias degenerativas (estenose aórtica e IMi por PVMi) afetando predominante adultos com mais de 50 anos de idade. Atualmente há maior incidência de pacientes com antecedentes de cirurgia ou intervenção valvar, o que merece descrição detalhada[5].

Palpitações são queixas frequentes dos portadores de valvopatia mitral, enquanto dor torácica anginosa e síncope ao esforço são mais frequentes em valvopatia aórtica. Rouquidão (síndrome de Ortner) pode ser manifestação de EMi. Todas as valvopatias podem evoluir com sintomas de IC como: dispneia aos esforços, ortopneia, dispneia paroxística noturna, tosse, chiado, hemoptise, edema periférico e fadiga. A anamnese deve avaliar sintomas no passado e no presente, resposta a medicações, além de comorbidades e se houve profilaxia para surto reumático e EI. É fundamental procurar dados que indiquem que o paciente apresenta limitação para as atividades habituais, de provável causa cardíaca; o desafio é maior em pacientes idosos e com comorbidades. Os sintomas, principalmente a dispneia aos esforços, é o principal indicador de tratamento intervencionista de uma valvopatia anatomicamente importante. Portanto, todo paciente com síndrome de intolerância ao esforço e síndrome de retenção hídrica deve ser considerado como potencial portador de valvopatia[5].

O exame físico segue a anamnese e é importante mesmo em assintomáticos, permitindo avaliar e estimar a gravidade de valvopatia, o que terá implicações prognósticas e terapêuticas.

As ricas informações sobre o exame físico do portador de valvopatia estão descritas no capítulo Semiologia Cardiovascular. Mas, após a avaliação dos sinais periféricos, inspeção e palpação do tórax, a ausculta cardíaca traz informações fundamentais e, de forma resumida, existem quatro sopros principais:

- Sopro sistólico em focos da base – alta frequência, configuração em diamante, rude – caracteriza ejeção pelas valvas semilunares com obstrução, portanto, estenose aórtica e estenose pulmonar. Quanto mais tardio o pico

do sopro, maior a gravidade da valvopatia. Paciente com estenose aórtica grave e calcificação da aorta pode apresentar irradiação do sopro para o foco mitral, com timbre piante (fenômeno de Gallavardin).

- Sopro diastólico em focos da base – alta frequência, configuração em decrescendo, aspirativo – resultado de regurgitação pelas valvas semilunares incompetentes, isto é, insuficiência aórtica (IAo) e insuficiência pulmonar. Quanto mais o sopro ocupar na diástole, maior a gravidade, e o sopro holodiastólico marcador de regurgitação grave. Em casos de IAo grave, pode ocorrer sopro mesossistólico aórtico por hiperfluxo e sopro mesodiastólico mitral por compressão relativa do anel mitral (sopro de Austin-Flint).
- Sopro sistólico em focos do ápice – alta frequência, configuração em platô, em jato de vapor – caracteriza regurgitação pelas valvas atrioventriculares incompetentes, isto é, IMi e insuficiência tricúspide. Sopros rudes e com duração mesotelessistólica representam regurgitação consequente a PVMi e, com manobra de Valsalva tornam-se holossistólicos. Sopros piantes podem ser por rotura de cordoalha ou de prótese mitral.
- Sopro diastólico em focos do ápice – baixa frequência, configuração em decrescendo-crescendo se ritmo sinusal ou apenas decrescendo se fibrilação atrial (FA), ruflar – resultado de obstrução pelas valvas atrioventriculares, característica da EMi e estenose tricúspide. O sopro da EMi frequentemente tem pouca intensidade e é precedido de estalido de abertura da valva (sinal patognomônico de sequela reumatismal). Quanto mais precoce o estalido e o início do sopro, mais grave a estenose[12,13].

De forma geral, após a avaliação clínica, ECG de 12 derivações e radiografia de tórax (RxT) completam a avaliação a beira-leito. Em geral, apresentam bom valor preditivo negativo para afastar valvopatia com repercussão. Por outro lado, se houve pouca suspeita clínica, porém com alterações eletrocardiográficas, como arritmias supraventriculares, sobrecargas atriais e ventriculares e/ou RxT anormal com aumento do índice cardiotorácico, alterações da silhueta cardíaca esquerda e direita, do tronco da artéria pulmonar e da aorta, há necessidade de prosseguir investigação com ecodopplercardiograma (ECO)[5].

O ECO domina o diagnóstico complementar das valvopatias, confirma, avalia a gravidade, sugere a etiologia e o prognóstico. É exame não invasivo, sem radiação, acessível, de custo relativamente baixo. Deve ser realizado em todo paciente com suspeita de valvopatia, exceto em assintomáticos com sopro intensidade 1, preferencialmente sem alterações significativas eletrocardio e radiográficas. Outros métodos diagnósticos que podem ser utilizados: fluroscopia, ventriculografia com radionuclídeos, teste de 6 minutos, teste de esforço, teste ergoespirométrico, tomografia computadorizada, ressonância magnética, cateterismo e biomarcadores. De forma geral, quando há dúvidas na real classe funcional do paciente apenas pela anamnese e ausência de complicadores que já indiquem um tratamento intervencionista indica-se exames como biomarcadores e provas funcionais (teste de 6 minutos, teste de esforço e teste ergoespirométrico) para melhor definição da repercussão da valvopatia. Quando há dúvidas em relação à fração de ejeção ventricular obtida pelo ECO pode-se utilizar a ventriculografia por radionuclídeos e a ressonância magnética para obtenção de informação mais fidedigna. A tomografia computadorizada pode auxiliar na compreensão de comorbidades e na melhor caracterização das valvopatias, mas ainda não é o método que substitui os tradicionais. O cateterismo cardíaco diagnostica lesões estenóticas através da manometria de câmaras e lesões regurgitantes por ventriculografia ou aortografia; é o método *gold-standart* para diagnóstico das valvopatias. No entanto, a maioria dos pacientes não necessita desta avaliação invasiva, que é reservada para os casos de discordância entre achados clínicos/eletrocardiográficos/radiográficos e ecocardiográficos[5].

Estágios das valvopatias com complementação dos exames diagnósticos

Conforme citado, recentemente classificou-se as valvopatias em estágios: A, B, C e D. Os Quadros 5 a 8 contêm as informações clínicas e anatômicas de cada estágio de cada valvopatia, com os achados esperados dos exames complementares, fundamentalmente informações obtidas pelo ecodopplercardiograma[3].

Estenose aórtica – particularidades

A estenose aórtica (EAo) é caracteristicamente um processo degenerativo crônico e acomete de 2 a 9% dos idosos (5% com mais de 70 anos) (Figura 2)[14]. Também é possível ser consequente à sequela reumatismal (em geral com acometimento mitral concomitante) ou aorta bicúspide (variante anatômica presente em até 2% da população), porém nestes casos com manifestação em mais jovens. A alteração anatômica habitual é a calcificação das semilunares, gerando redução na mobilidade dos folhetos e na área valvar efetiva com obstrução ao fluxo na via de saída do ventrículo esquerdo (VE). Devido à lenta progressão, a doença permite o desenvolvimento de mecanismos compensatórios. Normalmente, a área valvar aórtica varia de 3 a 4 cm^2. Em geral, uma vez estabelecida uma lesão moderada, há anualmente a tendência de aumento da velocidade do fluxo em cerca de 0,3 m/s, aumento do gradiente médio de pressão em cerca de 7 mmHg e diminuição de 0,1 cm^2 na área valvar. No entanto, esta progressão não é linear – tornando-se exponencial quando a calcificação se torna importante.

As alterações hemodinâmicas mais significativas costumam ocorrer quando o valor normal é reduzido pela metade, com imposição de sobrecarga pressórica ao ventrículo. A sobrecarga de pressão aumenta a pós-carga do VE, dificultando a performance ventricular durante a sístole[15]. Remetendo à lei de Laplace: $T = PR/2w$, em que "T" representa a tensão ventricular, "P" a pressão no VE, "R" o raio da cavidade do VE e "w" a espessura da parede do

Quadro 5. Estágios da estenose aórtica

Estágio	Definição	Anatomia valvar	Hemodinâmica valvar	Consequências hemodinâmicas	Sintomas
A	Sob risco de EAo	Esclerose valvar Valva aórtica bicúspide	Velocidade máx. aórtica < 2 m/s	Nenhuma	Ausentes
B	EAo progressiva	Calcificação leve a moderada com redução da mobilidade em doença degenerativa Fusão comissural em doença reumática	EAo leve: Velocidade máx. aórtica de 2 a 2,9 m/s; gradiente médio transaórtico < 20 mmHg EAo moderada: Velocidade máx. aórtica de 3 a 3,9 m/s; gradiente médio transaórtico de 20 a 39 mmHg	Disfunção diastólica em estágios iniciais pode estar presente Fração de ejeção normal	Ausentes
C – EAo importante assintomática					
C1	EAo importante assintomática	Calcificação importante com redução importante da mobilidade dos folhetos	Velocidade máx. aórtica de > 4 m/s; gradiente médio transaórtico > 40 mmHg Área tipicamente ≤ 1 cm² (ou 0,6 cm²/m²) EAo muito importante: velocidade máx. aórtica > 5 m/s e/ou gradiente > 60 mmHg	Disfunção diastólica Hipertrofia concêntrica moderada Fração de ejeção normal	Ausentes Aceitável teste de esforço para confirmar *status*
C2	EAo importante assintomática com disfunção de VE	Calcificação importante com redução importante da mobilidade dos folhetos	Velocidade máx. aórtica de > 4 m/s; gradiente médio transaórtico > 40 mmHg Área tipicamente ≤ 1 cm² (ou 0,6 cm²/m²)	Fração de ejeção < 50%	Ausentes
D- EAo importante sintomática					
D1	EAo importante com alto gradiente	Calcificação importante com redução importante da mobilidade dos folhetos	Velocidade máx. aórtica de > 4 m/s; gradiente médio transaórtico > 40 mmHg Área tipicamente ≤ 1 cm² (ou 0,6 cm²/m²) ou maior se coexistência de IAo	Disfunção diastólica Hipertrofia concêntrica de VE Hipertensão pulmonar	Dispneia aos esforços Angina aos esforços Pré-síncope ou síncope aos esforços
D2	EAo importante com baixo fluxo, baixo gradiente e fração de ejeção reduzida	Calcificação importante com redução importante da mobilidade dos folhetos	Área tipicamente ≤ 1 cm² (ou 0,6 cm²/m²) Velocidade máx. aórtica de < 4 m/s; gradiente médio transaórtico < 40 mmHg Ecocardiograma com estresse com dobutamina evidencia área < 1 cm² e velocidade > 4 m/s	Disfunção diastólica Hipertrofia concêntrica de VE Fração de ejeção < 50%	Dispneia aos esforços Angina aos esforços Pré-síncope ou síncope aos esforços
D3	EAo importante sintomática com baixo fluxo, baixo gradiente e fração de ejeção normal	Calcificação importante com redução importante da mobilidade dos folhetos	Área tipicamente ≤ 1 cm² (ou 0,6 cm²/m²) Velocidade máx. aórtica de < 4 m/s; gradiente médio transaórtico < 40 mmHg Área indexada aórtica < 0,6 cm²/m² Volume sistólico indexado < 35 mL/m² Pressão sistólica < 140 mmHg no momento das aferições	Remodelamento concêntrico do VE com cavidade pequena e baixo volume sistólico Restrição ao enchimento diastólico Fração de ejeção > 50%	Dispneia aos esforços

EAo: estenose aórtica; IAo: insuficiência aórtica; VE: ventrículo esquerdo.

Quadro 6. Estágios da insuficiência aórtica

Estágio	Definição	Anatomia valvar	Hemodinâmica valvar	Consequências hemodinâmicas	Sintomas
A	Sob risco de IAo	Valva aórtica bicúspide Esclerose valvar Endocardite infecciosa Febre reumática Doença da aorta ascendente	Ausência de IAo ou IAo mínima	Nenhuma	Ausentes
B	IAo progressiva	Calcificação leve a moderada dos folhetos Dilatação da aorta torácica Alteração reumática da valva Endocardite prévia	IAo leve: largura jato < 25% da via de saída do VE; vena contracta < 0,3; volume regurgitante < 30 mL/batimento; fração regurgitante < 30%; área orifício regurgitante < 0,1 cm²; grau pela angiografia +/4+ IAo moderada: largura jato entre 25 e 64% da via de saída do VE; vena contracta < 0,3-0,6; volume regurgitante de 30 a 59 mL/batimento; fração regurgitante de 30 a 49%; área orifício regurgitante de 0,1 a 0,29 cm²; grau pela angiografia 2+/4+	Fração de ejeção do VE normal Diâmetros ventriculares normais ou pouco aumentados	Ausentes
C	IAo importante assintomática	Calcificação maior dos folhetos Dilatação da aorta torácica Alteração reumática da valva mais proeminente Endocardite prévia com rotura/perfuração	Largura jato > 65% da via de saída do VE; vena contracta > 0,6; volume regurgitante > 60 mL/batimento; fração regurgitante > 50%; área orifício regurgitante > 0,3 cm²; fluxo holodiastólico reverso na aorta abdominal, dilatação do VE; grau pela angiografia 3+ ou 4+/4+	C1 – Fração de ejeção normal (> 50%) e dilatação leve a moderada do VE (diâmetro sistólico < 50 mm) C2 – Fração de ejeção reduzida (< 50%) e dilatação importante do VE (diâmetro sistólico > 50 mm ou diâmetro indexado > 25 mm/m²)	Ausentes Aceitável teste de esforço para confirmar *status*
D	IAo importante sintomática	Calcificação maior dos folhetos Dilatação da aorta torácica Alteração reumática da valva mais proeminente Endocardite prévia com rotura/perfuração	Largura jato > 65% da via de saída do VE; vena contracta > 0,6; volume regurgitante > 60 mL/batimento; fração regurgitante > 50%; área orifício regurgitante > 0,3 cm²; fluxo holodiastólico reverso na aorta abdominal, dilatação do VE; grau pela angiografia 3+ ou 4+/4+	Podem ocorrer sintomas com fração de ejeção normal, discretamente reduzida ou com disfunção importante Dilatação moderada/importante do VE	Dispneia aos esforços

IAo: insuficiência aórtica; VE: ventrículo esquerdo.

Quadro 7. Estágios da estenose mitral

Estágio	Definição	Anatomia valvar	Hemodinâmica valvar	Consequências hemodinâmicas	Sintomas
A	Sob risco de EMi	Discreto aspecto em *domus* na diástole	Velocidade transmitral normal	Nenhuma	Ausentes
B	EMi progressiva	Fusão comissural na diástole Área valvar > 1,5 cm²	Discreto aumento da velocidade transmitral Avaliação do *pressure half time* < 150 ms	Leve a moderado aumento atrial esquerdo Pressão pulmonar normal ao repouso	Ausentes
C	EMi importante assintomática	Fusão comissural intensa na diástole Área valvar < 1,5 cm²	Grande aumento da velocidade transmitral Avaliação do *pressure half time* > 150 ms	Importante aumento do átrio esquerdo Pressão pulmonar sistólica > 30 mmHg	Ausentes
D	EMi importante sintomática	Fusão comissural intensa na diástole Área valvar < 1,5 cm²	Grande aumento da velocidade transmitral Avaliação do *pressure half time* > 150 ms	Importante aumento do átrio esquerdo Pressão pulmonar sistólica > 30 mmHg	Dispneia aos esforços Fadiga aos esforços

EMi: estenose mitral.

Quadro 8. Estágios da insuficiência mitral

Estágio	Definição	Anatomia valvar	Hemodinâmica valvar	Consequências hemodinâmicas	Sintomas
A	Sob risco de IMi	PVMi com coaptação normal Leve espessamento valvar e restrição da cúspide	Ausência de jato regurgitante ou jato < 20% do átrio esquerdo; vena contracta < 0,3 cm	Nenhuma	Ausentes
B	IMi progressiva	PVMi importante com coaptação normal Alteração reumática com restrição da cúspide Endocardite infecciosa prévia	Jato central entre 20 e 40% do átrio esquerdo; vena contracta < 0,7; volume regurgitante < 60 mL; fração regurgitante < 50%; área do orifício regurgitante < 0,4 cm²; graduação angiográfica 1+ ou 2+/4+	Leve aumento atrial esquerdo VE sem remodelamento Pressão pulmonar normal ao repouso	Ausentes
C	IMi importante assintomática	PVMi importante com coaptação anormal normal Alteração reumática com restrição da cúspide e perda da coaptação Endocardite infecciosa prévia	Jato central > 40% do átrio esquerdo; vena contracta > 0,7; volume regurgitante > 60 mL; fração regurgitante > 50%; área do orifício regurgitante > 0,4 cm²; graduação angiográfica 3+ ou 4+/4+	Moderado a importante aumento do átrio esquerdo Pressão pulmonar sistólica ao repouso ou com estresse C1 – fração de ejeção do VE > 60% e diâmetro sistólico < 40 mm C2 – fração de ejeção do VE < 60% e/ou diâmetro sistólico > 40 mm	Ausentes
D	IMi importante sintomática	PVMi importante com coaptação anormal normal Alteração reumática com restrição da cúspide e perda da coaptação Endocardite infecciosa prévia	Jato central > 40% do átrio esquerdo; vena contracta > 0,7; volume regurgitante > 60 mL; fração regurgitante > 50%; área do orifício regurgitante > 0,4 cm²; graduação angiográfica 3+ ou 4+/4+	Importante aumento do átrio esquerdo Remodelamento do VE Hipertensão pulmonar	Dispneia aos esforços Fadiga aos esforços

IMi: insuficiência mitral.

ventrículo, depreende-se que, conforme a pressão (P) aumenta, um incremento proporcional na espessura ventricular (w) deve ocorrer para que a tensão se mantenha constante (hipertrofia concêntrica). Com o aumento da espessura do miocárdio, a complacência ventricular diminui e a pressão diastólica final no VE aumenta, prejudicando a reserva de sangue coronariana e gerando disfunção diastólica[16,17].

Enquanto a hipertrofia concêntrica preserva a função sistólica, o aumento de espessura miocárdica prejudica a função diastólica (Figura 3). A diástole é classicamente dividida em relaxamento ativo e enchimento passivo. Durante o relaxamento ativo, o cálcio citosólico é captado de forma ativa pelo retículo sarcoplasmático, diminuindo a interação miosina-actina. Na hipertrofia concêntrica, este processo é afetado em razão de baixas reservas de oxigênio e ATP. Neste cenário, o paciente adquire com o tempo um miocárdio que "relaxa mal", gerando altas pressões diastólicas, com congestão pulmonar e dispneia[15]. Neste contexto, surgem sinais e sintomas de IC congestiva. Conforme a demanda miocárdica por oxigênio supere a oferta, pode ocorrer angina pectoris. A resposta fisiológica de aumento do débito cardíaco em situações de queda da resistência vascular sistêmica mostra-se também prejudicada na medida em que as reservas e os mecanismos de compensação cardiovasculares encontram-se em limites máximos. Sendo assim, a redução na resistência sistêmica, pode gerar queda na pressão arterial com consequente sincope[15]. Portanto, quando há perda dos mecanismos compensatórios, iniciam-se sintomas classicamente a tríade (pelo menos um deles) de dispneia, síncope e angina. Após o aparecimento de qualquer desses sintomas, há alto risco de morte no curto prazo, metade delas de forma súbita (Figura 4).

Figura 2. Imagem de peça anatomopatológica de paciente portador de estenose aórtica degenerativa (Banco de imagens Unidade Clínica de Valvopatias – InCor HCFMUSP).

Figura 3. Peça anatômica demonstrando grave hipertrofia ventricular concêntrica de paciente que era portador de estenose aórtica importante (Banco de imagens Unidade Clínica de Valvopatias – InCor HCFMUSP).

Várias características estão associadas à rápida evolução para sintomas e, consequentemente, são marcadores de pior prognóstico: velocidade de fluxo maior que 3 m/segundo, aumento da velocidade de fluxo em 0,3 m/segundo por ano, calcificação moderada a grave, área valvar menor que 0,7 cm², diminuição da área valvar de pelo menos 0,1 cm² por ano, teste de esforço positivo (sintomas, resposta anormal do segmento ST, resposta anormal da PA), BNP elevado e PCR elevado[3,5].

Em relação a exames complementares na EAo, o ECG costuma revelar sinais de sobrecarga ventricular esquerda, com alterações da repolarização ventricular, inclusive o padrão *strain* (Figura 5). A RxT geralmente revela área cardíaca normal, condizente com hipertrofia concêntrica. Podem estar presentes graus variados de congestão pulmonar (Figura 6).

O ECO transtorácico com Doppler ainda representa o principal método diagnóstico complementar, permite a avaliação da função ventricular, grau de hipertrofia miocárdica, gradiente de pressão transvalvar e determinação da área valvar aórtica. O gradiente pressórico transvalvar é determinado pela equação de Bernoulli: G = 4V2, em que G é o gradiente e V é a velocidade de pico do fluxo transvalvar. Em 2014, o American College of Cardiology (ACC) e a American Heart Association (AHA) publicaram diretrizes para omanejo de pacientes com doença valvar. Este documento definiu três critérios ecocardiográficos para determinação de gravidade da EAo (Figura 7)[3]:

- Área valvar aórtica: acima de 1,5 cm² – leve; entre 1,5 e 1,0 cm² – moderada; abaixo de 1,0 cm² – importante.

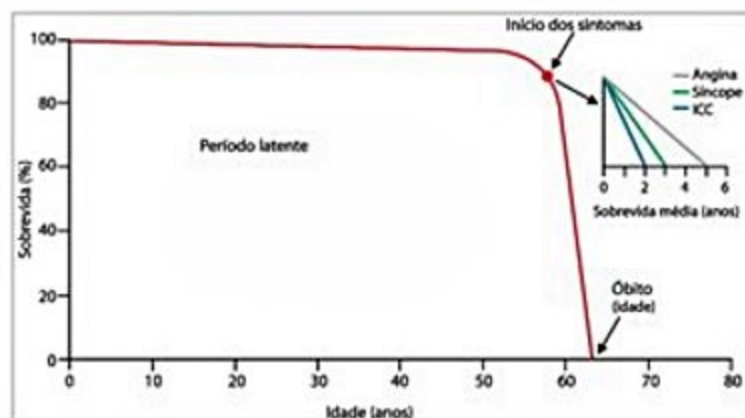
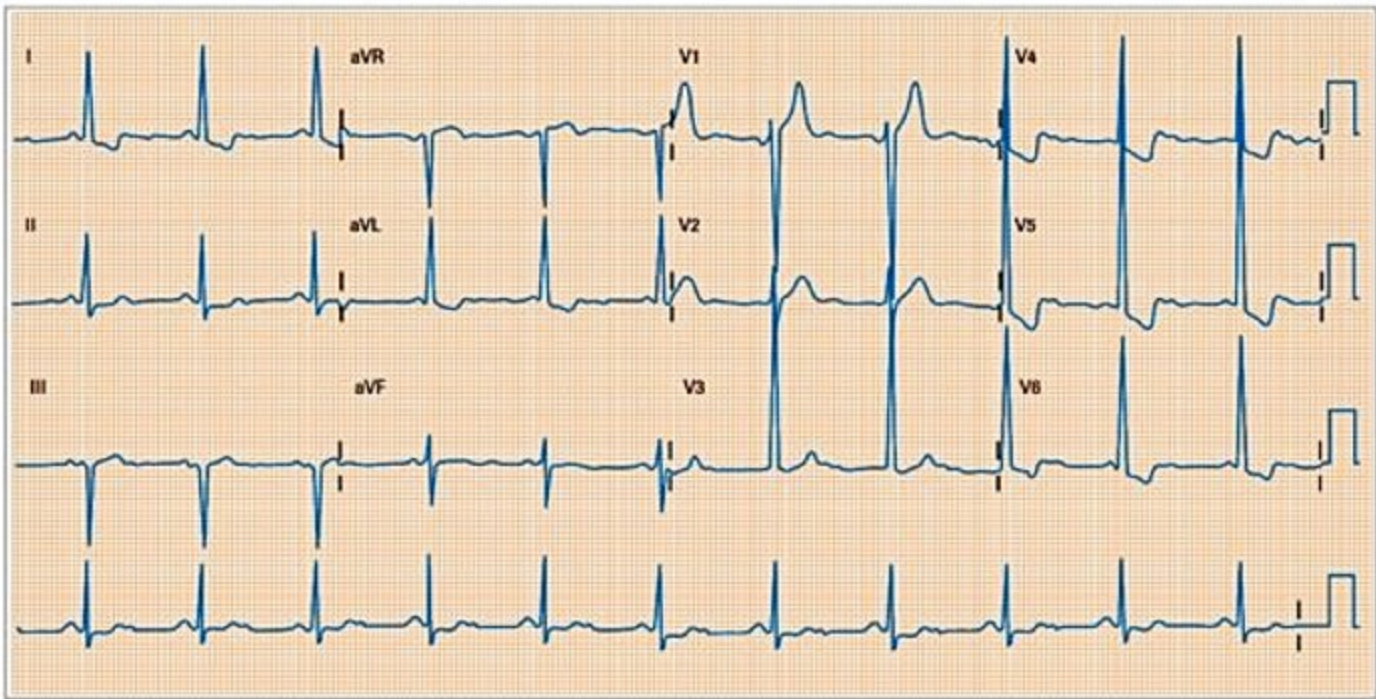
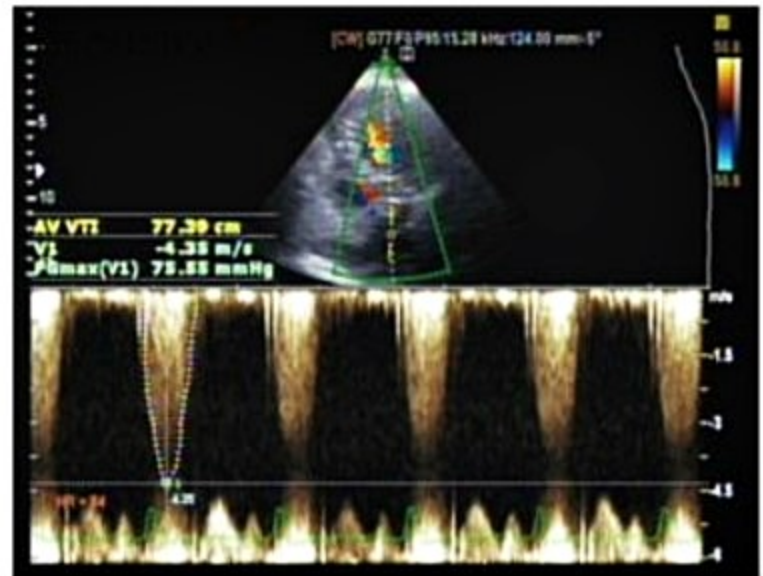



Figura 4. História natural da estenose aórtica (Adaptado de Carabello, 2009).
ICC: insuficiência cardíaca congestiva.

■ **Figura 5.** Eletrocardiograma (ECG) de paciente com estenose aórtica. ECG com aumento da amplitude do ventrículo esquerdo e padrão *strain*.

■ **Figura 6.** Radiografia de tórax de paciente com estenose aórtica. Radiografia sugerindo cavidade cardíaca normal e calcificação da valva aórtica.

■ **Figura 7.** Ecocardiograma (ECO) demonstrando estenose aórtica importante. ECO com velocidade de fluxo transaórtico pelo Doppler em torno de 4,5 m/s.

- Gradiente pressórico transvalvar (médio): abaixo de 25 mmHg – leve; entre 25 e 40 mmHg – moderada; acima de 40 mmHg – grave.
- Pico de velocidade sistólica na aorta: abaixo de 3,0 m/s – leve; entre 3,0 e 4,0 m/s – moderada; acima de 4,0 m/s – grave.

Atualmente existe a tendência do uso de marcadores bioquímicos para a avaliação prognóstica de portadores de EAo. Vários estudos têm validado o uso do BNP e pró-BNP como marcadores prognósticos. Foi demonstrado que EAo sintomática possui maior concentração sérica de BNP do que assintomática. Além disso, pacientes sem sintomas, que evoluem com aumento dos níveis de BNP/pró-BNP durante o acompanhamento, apresentam rápida progressão para fase sintomática[18,19].

O cateterismo cardíaco faz parte da avaliação complementar nos casos de EAo com possível doença arterial coronariana concomitante. O estudo hemodinâmico com manometria de câmaras esquerdas não é mais recomendado nos casos em que a caracterização não invasiva da valvopatia foi conclusiva. No entanto, nos casos em que esta avaliação não invasiva (anamnese, exame clínico, ecocardiográfico) foi inconsistente, com dúvidas quanto ao grau de gravidade da lesão, o cateterismo torna-se o exame padrão-ouro para diagnóstico, fornecendo o gradiente pressórico transvalvar (Figura 8)[5].

Nenhum tratamento medicamentoso é efetivo para alterar a história natural da EAo importante. Pelas semelhanças com o processo aterosclerótico, vários estudos retrospectivos e um prospectivo avaliaram o uso de estati-

Figura 8. Manometria de aorta e ventrículo esquerdo de paciente com estenose aórtica importante. Manometria obtida por cateterismo evidenciando inicialmente a pressão aferida na aorta e na sequência a aferição intraventricular esquerda. Há demonstração de gradiente de pressão sistólica (pressão de pico) de cada curva, caracterizando obstrução ao fluxo, no caso com gradiente > 40 mmHg por EAo importante.

nas como método de retardar a progressão da estenose, mas não houve demonstração de benefícios[20]. O uso de vasodilatadores em pacientes com EAo é assunto controverso devido ao potencial de gerar hipotensão sintomática e síncope. Entretanto, os vasodilatadores podem ter papel importante em pacientes portadores de EAo com hipertensão arterial sistêmica (HAS) concomitante ou IC descompensada. A HAS causa "dupla pós-carga" nestes doentes, na medida em que impõe maior dificuldade à ejeção ventricular. Diuréticos geralmente não são capazes de promover controle pressórico adequado, quando usados isoladamente. Os betabloqueadores não são recomendados por reduzir o inotropismo ventricular, o qual, por sua vez, é fundamental para a manutenção do débito cardíaco em situações de aumento de pós-carga. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina são os vasodilatadores mais utilizados. Devem ser iniciados em baixas doses, com ajuste lento da posologia. O nitroprussiato de sódio mostrou bons resultados quando usado em pacientes com EAo e IC sistólica descompensada com congestão pulmonar[21].

O tratamento cirúrgico (habitualmente a troca da válvula aórtica) é sempre indicado em pacientes com EAo sintomática e/ou com disfunção ventricular. Raramente é possível fazer cirurgia conservadora aórtica (descalcificação aórtica) ou cirurgia de Ross (implante de bioprótese pulmonar e transposição da valva nativa pulmonar para posição aórtica) por serem carentes de evidências contundentes e com baixa experiência na maioria dos centros. Os pacientes sintomáticos submetidos à cirurgia evoluem com expectativa de vida significativamente maior que o grupo não operado (Figura 9).

Número em risco

Troca valvar aórtica	125	87	51	35	9	0
Grupo não cirúrgico	19	8	2	1	0	5

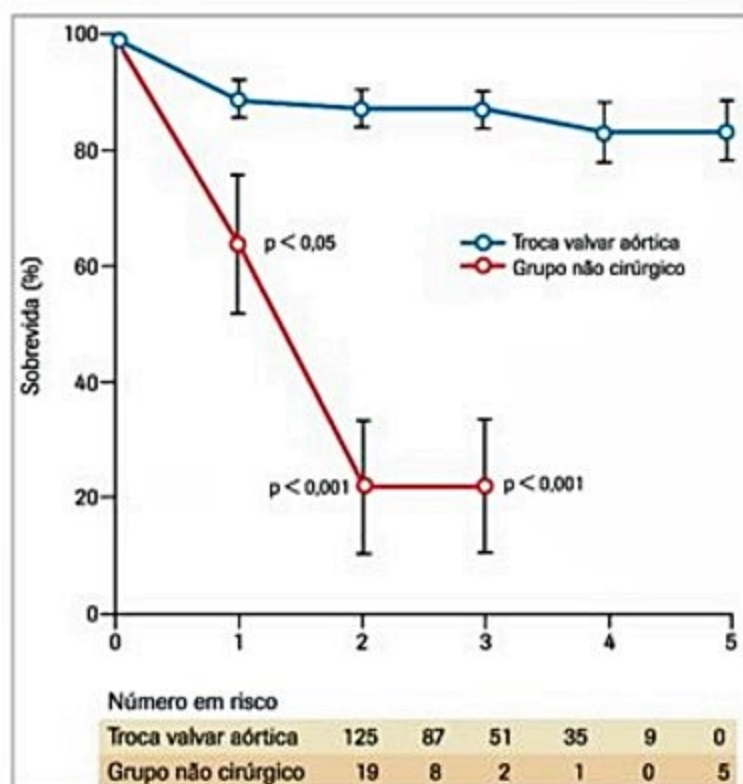



Figura 9. Sobrevida pós-operatória em pacientes portadores de estenose aórtica importante sintomática (adaptado de Schwartz et al.).

No caso de portadores de EAo importante assintomática há a tendência crescente na indicação de tratamento cirúrgico na medida em que este grupo tem demonstrado maior morbimortalidade, com maior risco de morte súbita do que a população geral (Figura 10). No entanto, na maioria dos serviços, a mortalidade cirúrgi-

ca encontrada é maior que a probabilidade de morte súbita individual, fazendo a indicação cirúrgica no assintomático algo a ser individualizado[3].

A valvuloplastia com cateter balão foi introduzida como modalidade terapêutica há mais de duas décadas, como alternativa ao tratamento da EAo. Após um grande entusiasmo inicial, o interesse pelo procedimento diminuiu devido à alta taxa de recorrência (50% em 6 meses) e ausência de redução significativa na mortalidade. Tal fenômeno pode ser imputado à calcificação difusa da válvula, que dificulta a modificação efetiva de sua estrutura com este tipo de procedimento[22]. A principal recomendação para este procedimento na atualidade é para ponte para intervenção em paciente extremamente grave/sintomático, seja implante percutâneo de bioprótese ou cirurgia.

A colocação de biopróteses por via percutânea ou cirúrgica transapical tem recebido destaque atualmente. Este procedimento internacionalmente chamado TAVI (do inglês, *transaortic valve implantation*) já está sedimentado – ultrapassou a marca de 100 mil implantes no mundo até 2014) e tornou-se uma espetacular opção terapêutica para subgrupos de portadores de EAo. No primeiro caso, existem próteses autoexpansíveis e expansíveis por balão, geralmente locadas retrogradamente por via femoral. Na abordagem transapical é necessária toracotomia, porém a válvula é colocada sem necessidade de circulação extracorpórea[3]. Tais procedimentos mostram-se promissores para pacientes que apresentam contraindicações ou alto risco cirúrgico ao tratamento cirúrgico convencional devido a alto risco operatório e comorbidades, com vários trabalhos evidenciando diminuição importante da mortalidade comparado com seguimento da história natural da valvopatia. Ressalta-se que cerca de 30% dos portadores de EAo importante sintomática com indicação de intervenção apresentam cirurgia não exequível pelo alto risco de morte e complicações prevista, pela presença de comorbidades graves. Neste contexto, a TAVI, quando a anatomia do paciente permite o implante, é classe IA de recomendação.

Figura 10. Expectativa de vida de portadores de estenose aórtica importante assintomática (adaptado de Carabello).

Insuficiência aórtica – particularidades

A insuficiência aórtica (IAo) ou regurgitação aórtica ocorre quando há o fechamento inadequado das cúspides valvares, que implica a regurgitação de sangue durante a diástole ventricular da aorta para o VE. Pode ser decorrente de disfunção primária da cúspide, dilatação do anel aórtico (arcabouço de sustentação da valva aórtica) ou ambos. As consequências da IAo dependem primariamente do tempo de instalação da disfunção e do grau da disfunção valvar. A forma aguda é incomum, em geral, é uma complicação de dissecção de aorta, EI ou trauma, evoluindo geralmente para choque cardiogênico (por não permitir o aparecimento de mecanismos compensatórios cardiovasculares), com necessidade de intervenção cirúrgica urgente.

A IAo crônica, que é a manifestação habitual da doença, tem várias causas possíveis, com destaque para a sequela reumatismal e aterosclerótico-degenerativa (Quadro 9). A HAS frequentemente acompanha pacientes com IAo, mas não é fator independente de risco para desenvolvimento da valvopatia[2,3].

Quadro 9. Causas de insuficiência aórtica

Alterações das cúspides	Alterações da aorta	Outras causas
Febre reumática	Estenose subaórtica	Hipertensão arterial sistêmica
Trauma	Dissecção de aorta torácica	Aterosclerótica degenerativa
Endocardite infecciosa	Síndrome de Marfan	Trauma torácico
Artrite reumatoide	Pseudoxantoma elástico	Dilatação idiopática da aorta
Mixoma	Doenças inflamatórias intestinais	Trauma
Acromegalia	Ectasia anuloaórtica	Síndrome de Reiter
Anormalidades congênitas da valva aórtica (mais comumente valva aórtica bicúspide)	Espondilite anquilosante	Osteogênese imperfeita
Espondilite anquilosante	Aortite de células gigantes	Síndrome de Ehlers-Danlos

Levando-se em consideração as doenças cardiovasculares, a prevalência da IAo crônica é relativamente alta – apesar de não precisamente conhecida – porém, é menor que a prevalência da IMi e da insuficiência tricúspide[23]. Em todos os estudos populacionais, há maior prevalência no sexo masculino e com o aumento da idade[24]. No Framingham Heart Study, pela avaliação ecocardiográfica, verificaram-se as prevalências mostradas na Tabela 1 de acordo com sexo e idade, a prevalência geral foi de 4,9%.

No entanto, a prevalência de IAo anatomicamente importante foi de apenas 0,5%. No Strong Heart Study, a prevalência geral foi de 10% e apenas 2,7% com IAo importante, valores diferentes, provavelmente por características raciais e étnicas nos grupos estudados[23,24].

Após a instalação da agressão ao aparato valvar, há regurgitação de sangue da aorta para o VE, durante a diástole ventricular. Quanto maior a gravidade da lesão, maior o grau de regurgitação. A IAo é a única valvopatia que cursa com sobrecarga de volume e pressão no VE. A sobrecarga volumétrica acontece pelo aumento do volume diastólico final e pela sobrecarga pressórica pela hipertensão arterial consequente ao aumento do volume sistólico ejetado na aorta, pela somatória do volume anterógrado e retrógrado. Estas sobrecargas levam ao aumento no estresse da parede de VE e, pela lei de Laplace, há hipertrofia compensatória do VE. Este mecanismo compensatório – com hipertrofia concêntrica e excêntrica – mantém as pressões de enchimento baixas e o débito cardíaco adequado por muitos anos na IAo crônica (fase compensada), às custas do desvio da curva pressão x volume do trabalho de VE para a direita (Figura 11)[23,24]. Também há aumento da complacência e da distensibilidade das grandes artérias, como das carótidas, com absorção do impacto da oscilação causada pela IAo, como mais uma forma de manutenção da FE[25].

Tabela 1. Prevalência de insuficiência aórtica de acordo com grupo etário e sexo no estudo de Framingham

Sexo masculino		Sexo feminino	
50-59 anos	3,7%	50-59 anos	0,2%
60-69 anos	12,1%	60-69 anos	0,8%
70-83 anos	12,2%	70-83 anos	2,3%

Figura 11. Curva de pressão e volume na insuficiência aórtica importante. Nas ordenadas, os valores de pressão e nas abcissas os valores dos volumes ventriculares.

Com o remodelamento do VE na IAo, apesar de grandes aumentos de volume, há pouco incremento da pressão de enchimento cavitária com desvio da curva para direita – mecanismo compensatório que mantém o paciente geralmente assintomático por décadas.

Quando o VE não puder se dilatar mais, inicia-se a fase de descompensação da IAo crônica, situação em que há aumento significativo da pressão diastólica final e diminuição do volume sistólico efetivo (depressão do *status* inotrópico), podendo fazer o paciente tornar-se sintomático. Também se torna mais pronunciada a elevação da pressão arterial sistólica como mais determinante da pós-carga elevada[26].

Apesar de poucos, os trabalhos de acompanhamento de longo prazo mostram baixa morbimortalidade durante a longa fase assintomática[23,24]. A maioria dos pacientes assintomáticos apresenta excelente prognóstico com tratamento conservador. Cerca de nove estudos avaliaram a história natural da IAo, totalizando 593 pacientes. A Tabela 2 resume a taxa de eventos associada à IAo anatomicamente importante[3].

O ECG reflete a sobrecarga volumétrica/pressórica imposta ao VE, com achados de sinais de sobrecarga ventricular, aumento de amplitude do QRS, alteração de repolarização difusas (Figura 12). A radiografia torácica usualmente mostra cardiomegalia em razão da hipertrofia excêntrica e da dilatação do VE (Figura 13).

A ECO com Doppler é principal exame complementar para a IAo, torna possível uma avaliação anatômica da válvula (espessura, vegetações, calcificações, roturas), análise da raiz da aorta (detecção de aortopatias associadas do tipo de aneurisma, dissecção), avaliação do jato regurgitante, mensuração da cavidade ventricular (diâmetro diastólico final do VE [DDVE] e diâmetro sistólico final do VE [DSVE]) com determinação de possível remodelamento do VE, cálculo da fração de ejeção do VE.

O ECO pode determinar a graividade da regurgitação aórtica. Sinais de IAo grave consistem em fração regurgitante > 50%, vena contracta > 6 mm, volume regur-

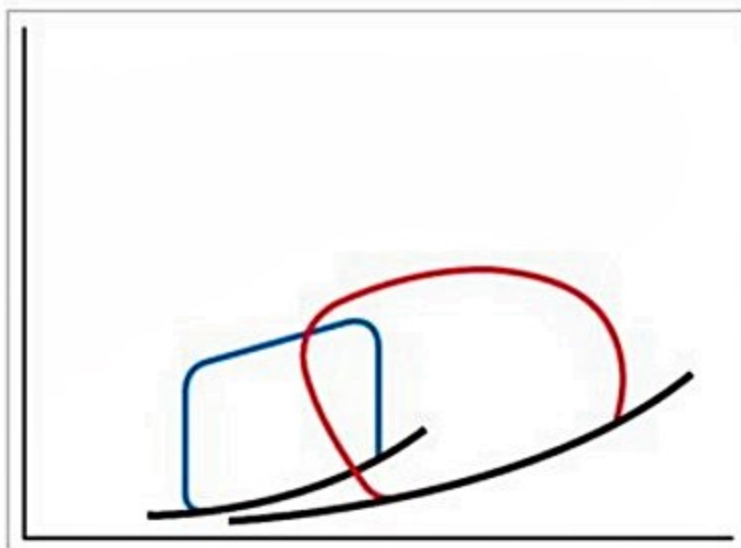



Tabela 2. Taxa de eventos relacionada à insuficiência aórtica de acordo com sintomas e fração de ejeção (FE)

Assintomáticos com FE de VE normal	< 6% ao ano de progressão para sintomas e/ou disfunção de VE
	< 3,5% ao ano de progressão para disfunção de VE assintomática
	< 0,2% ao ano de morte súbita
Assintomáticos com FE diminuída	> 25% ao ano de progressão para sintomas
Sintomáticos	> 10% ao ano de morte

VE: ventrículo esquerdo.

■ **Figura 12.** Eletrocardiograma (ECG) na insuficiência aórtica (IAo) importante. ECG evidenciando sobrecarga de ventrículo esquerdo (VE), com grande amplitude do QRS característico de VE bastante remodelado do IAo.

■ **Figura 13.** Radiografia de tórax na insuficiência aórtica (IAo) importante. Radiografia evidenciando remodelamento concêntrico e excêntrico do ventrículo esquerdo, caraterística típica da IAo.

■ **Figura 14.** Ecocardiograma (ECO) na insuficiência aórtica importante. Eixo longo obtido pelo ECO evidenciando grande jato regurgitante da aorta para o ventrículo esquerdo, com critérios compatíveis com IAo importante.

gitante ≥ 60 mL, área efetiva do orifício regurgitante ≥ 0,3 cm² (Figura 14)[3].

O tratamento medicamentoso (vasodilatadores e diuréticos) na IAo importante pode melhorar os sintomas enquanto o paciente aguarda a intervenção, mas não há evidência de prolongamento da história natural assintomática e é possível piorar o prognóstico por mascarar sintomas e fazer com que se perca a confiabilidade da manifestação clínica para a indicação cirúrgica. Talvez a única indicação atual para estas medicações seja a associação de valvopatia com HAS[5].

Deve-se ressaltar que a terapêutica principal para a IAo é ainda a cirurgia[2,3]. Os maiores avanços nesta patologia foram a diminuição da mortalidade cirúrgica e aumento da sobrevida pós-operatória[27].

Não se indica cirurgia sistematicamente para todos com IAo importante devido ao risco, apesar de baixo (média de 4% se isolada e 6,8% se com revascularização associada), do procedimento cirúrgico (além de ser maior que o risco de óbito na história natural no assintomático) e porque não há a prótese ideal e todo substituto pode provocar complicações. Também não há nenhum trabalho randomizado descrevendo tratamento cirúrgico ou conservador para IAo importante, elencando todos os riscos e benefícios derivados de estudos observacionais. O prognóstico da IAo importante crônica depende basicamente da classe funcional e dos diâmetros e da função sistólica do VE.

A literatura médica é unânime em apontar que pacientes com IAo importante crônica sintomáticos têm mau prognóstico. Em geral, a mortalidade é de 25% ao ano em pacientes em classes funcionais III e IV (dispneia e/ou angina). Por isso, o aparecimento de sintomas é o principal indicador de troca valvar aórtica, tendo em vista que a cirurgia reduz significativamente a mortalidade cardiovascular neste grupo, podendo levar a sobrevida para níveis próximos ao da população normal[30].

Vários estudos apontam que há correlação entre queda da FEVE e aumento dos volumes ventriculares com maior morbimortalidade.

O prognóstico pós-operatório depende fundamentalmente da classe funcional e da FEVE antes da cirurgia. O risco de evoluir com disfunção de VE irreversível no pós-operatório (consequentemente ao menor benefício da cirurgia) é maior nos pacientes muito sintomáticos, que permaneceram muito tempo com disfunção e que têm disfunção muito importante. Porém pacientes com diminuição da FE não são um grupo homogêneo. Vários apresentam melhora importante da FE pós-operatória pela remoção da sobrecarga de volume e reversão do aumento da pós-carga, com melhora importante da sobrevida. Pacientes com FE pré-operatória menor que 0,35, entre 0,35 e 0,49 e maior que 0,5 apresentam, respectivamente, sobrevida em 10 anos de 41, 56 e 70%. O fato é que muitos autores consideram o maior fator responsável pela reversão pós-operatória da disfunção ventricular, o reconhecimento precoce de pessoas assintomáticas ou minimamente sintomáticas com disfunção ventricular e indicação cirúrgica antes de sintomas limitantes. Indica-se cirurgia na IAo assintomática com disfunção de VE porque dados sugerem que estes pacientes não permanecem livre de sintomas por muito tempo e porque há risco de disfunção permanente[30].

Também se ressalta que atualmente as mulheres, em geral, quando recebem indicação cirúrgica, estão em estágio mais avançado da doença e têm maior mortalidade pós-operatória[30].

Insuficiência mitral – particularidades

A IMi crônica é uma doença valvar comum e pode ser consequente à agressão às cúspides ou ao aparato valvar. Caracteristicamente, a IMi é uma incompetência ao fechamento valvar e pode cursar com sobrecarga crônica de pressão e volume nas câmaras cardíacas. Do ponto de vista assistencial, atualmente, é fundamental a identificação de dois grandes grupos de IMi[3]:

1. Primária – caracterizada por agressão predominante nas cúspides e/ou aparato valvar, cuja história natural é bem conhecida, boa evidência de literatura médica para auxílio ao tratamento, uma intervenção cirúrgica adequada diminui significativamente a morbimortalidade.
2. Secundária – apresenta aparato valvar normal, com cúspide com anatomia e movimentação adequadas, mas com falha de coaptação consequente à alteração do miocárdio ventricular esquerdo (remodelamento). Situação com menor evidência científica tanto para história natural como para demonstração de diminuição de mortalidade com intervenção cirúrgica.

Outra situação, menos comum na prática diária, é a ocorrência de IMi aguda levando à IC aguda. Nesta situação, quase sempre a manifestação clínica é dramática e o paciente tem indicação de tratamento cirúrgico valvar de emergência. Pacientes portadores de prótese em posição mitral, seja bioprótese ou prótese mecânica, também podem evoluir com IMi por degeneração estrutural da prótese, lesão por EI e refluxo paravalvar.

A IMi é relativamente comum. Em estudos populacionais, utilizando ECO com Doppler, foi possível a identificação de discretas regurgitações (mínimos escapes valvares) em até 70% dos adultos saudáveis, habitualmente situações fisiológicas e sem repercussão clínica. Na coorte do Framingham Heart Study, IMi minimamente considerada discreta foi identificada em 19% da população. No Strong Heart Study, IMi com graduação a partir de moderada foi encontrada em 1,9% da população, apenas 0,2% com IMi importante. Também destaca-se que o PVMi é situação predisponente de IMi comum, encontrado em até 1% da população; no entanto, apenas 7% destas pessoas evoluem com IMi importante[29].

A IMi primária importante é possível causa de sinais e sintomas de IC. Dos pacientes com IC manifesta (1% da população adulta), até 5% tem como etiologia uma valvopatia anatomicamente importante; destas, a IMi corresponde a cerca de 35% dos casos[29].

De forma resumida, a IMi traz repercussões quando o grau de regurgitação é importante, implicando sobrecarga significativa de volume e pressão no átrio esquerdo (AE) (Figura 15).

Na IMi aguda, a complacência do AE é baixa por não ter tido tempo de ocorrer mecanismos adaptativos, fazendo com que ocorra grande aumento de pressão nesta câmara, que se transmite para os vasos pulmonares, cursando com congestão significativa agudamente manifesta. Portanto, a IMi aguda habitualmente manifesta-se com edema agudo de pulmão. Como o VE utiliza a pré-carga, pelo mecanismo de Frank-Starling, há aumento do volume sistólico total. Por vezes, a regurgitação mitral aguda é tamanha, que ocorre pouca ejeção de sangue para a raiz da aorta, fazendo com que o paciente também apresente sinais de baixo débito cardíaco.

Na IMi primária crônica, situação habitual na prática médica diária, há desenvolvimento de mecanismos adaptativos (remodelamento atrial), com aumento da complacência do AE, minimizando o aumento de pressão nesta câmara, fazendo o paciente ficar oligossintomático/assintomático. Apenas quando há esgotamento dos mecanismos adaptativos, há elevação significativa das pressões no AE, implicando congestão e sintomas limitantes. Arritmias supraventriculares, principalmente a FA, quando ocorrem, afetam a complacência atrial e podem ser causa de exacerbação (Tabela 3)[30].

IMi aguda
Complascência normal/baixa
Grande elevação da pressão de AE
Congestão imposta

IMi crônica
Instalação da doença e evolução
para IMi importante

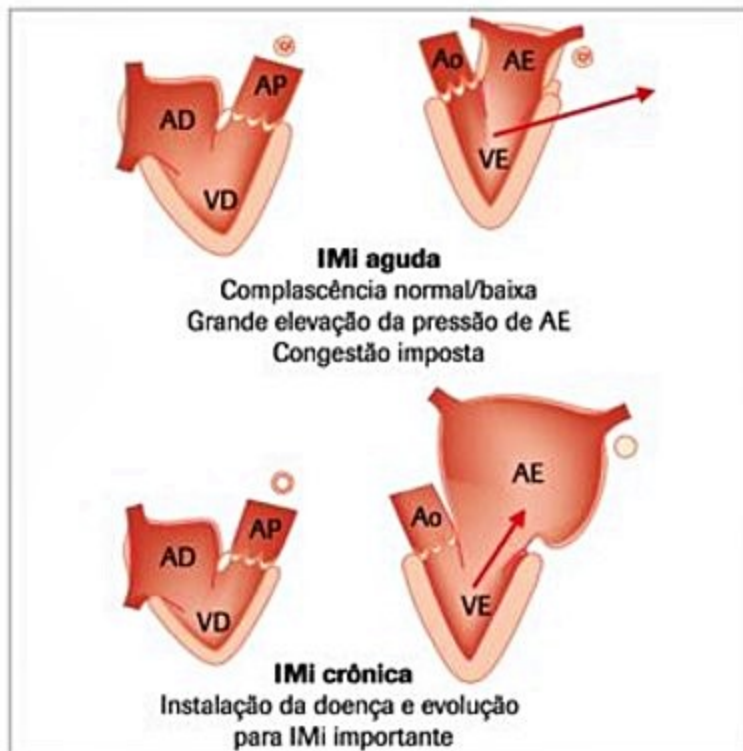



Figura 15. Comportamento da complacência atrial esquerda nas IMi aguda e crônica. AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo; Ao: aorta; IMi: insuficiência mitral; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

A IMi primária altera também a curva de pressão e o volume do VE, aumentando o estresse na parede ventricular, pelo aumento progressivo do volume diastólico final (sangue oriundo das veias pulmonares somado ao sangue regurgitado). Para manter baixas as pressões de enchimento e o débito cardíaco adequado, há remodelamento ventricular (inicialmente por hipertrofia concêntrica e depois excêntrica). Paralelamente, há aumento do volume ejetado na raiz da aorta, caracterizado por aumento da FE estimada. Com a manutenção da sobrecarga de volume e a incapacidade de mais hipertrofia, habitualmente há aumento dos diâmetros ventriculares, aumento das pressões de enchimento e queda da FE. Nesta situação, o paciente está francamente sintomático e cursa com mau prognóstico no curto prazo. Destaca-se, que o tratamento cirúrgico realizado nesta fase, retira o componente regurgitativo para o AE, diminuindo a pressão de AE e a congestão, mas diminui o estiramento do miocárdio de VE, diminui o volume diastólico final e, inicialmente, há queda da FE estimada. Há a tendência de remodelamento reverso, com recuperação da função, porém quanto mais tardia a correção cirúrgica, mais anatomicamente alterado (fibrose) estará o VE, com menor chance de recuperação da função sistólica (Figura 16)[30].

A IMi primária desadaptada não tratada cirurgicamente, evolui para uma ou mais das condições seguintes[31]:

- Instalação de taquiarritmia supraventricular.
- Fibrose ventricular, com manutenção de grande remodelamento excêntrico e perda da FE.
- Hipertensão pulmonar progressiva.
- Disfunção de ventrículo direito.

Todas estas situações são marcadores de mau prognóstico, aumentam a morbidade e a probabilidade de morte por causa cardíaca (IC exacerbada com congestão e/ou baixo débito, arritmia letal).

Na prática, estudos evidenciaram que cerca de 25% dos pacientes submetidos à cirurgia valvar mitral não

Tabela 3. Aspectos hemodinâmicos nas IMi aguda e crônica

	Vdf	Vsf	Complacência AE	Pressão AE	FE
IMi aguda	↑	↓	nl	↑↑↑	nl ou ↓
IMi crônica compensada	↑↑↑	↓	↑	nl ou ↑	nl
IMi crônica descompensada	↑↑↑↑	↓↓	↑	↑↑	↓↓

AE: átrio esquerdo; FE: fração de ejeção; IMi: insuficiência mitral; nl: normal; Vdf: volume diastólico final; Vsf: volume sistólico final.

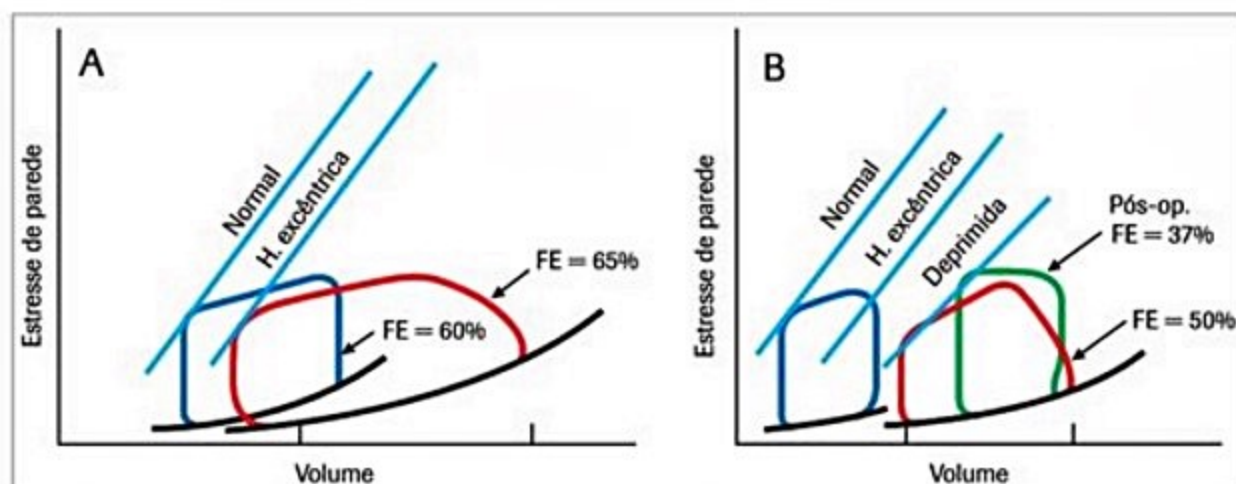



Figura 16. Curva de pressão (estresse) e volume de VE na IMi; (A) comparação entre VE normal e IMi com HVE (excêntrica) adaptativa; (B) comparação entre VE normal e IMi com HVE excêntrica (desadaptada com queda de FE) e *status* pós-operatório. FE: fração de ejeção; H. excêntrica: hipertrofia excêntrica; IMi: insuficiência mitral; pós-op: pós-operatório; VE: ventrículo esquedo.

apresentam remodelamento reverso da hipertrofia ventricular, nem recuperação da disfunção sistólica. Estes pacientes podem ser identificados no pré-operatório com os seguintes parâmetros ecocardiográficos:

- Diâmetro diastólico de VE maior que 70 mm.
- Diâmetro sistólico de VE maior que 47 mm.
- FE menor que 60%.

Como todas as valvopatias, a IMi *per si* não acarreta manifestações clínicas, assim como o PVMi; ambos são definidos anatômica e funcionalmente. As manifestações clínicas são decorrentes de complicações da IMi e possivelmente da doença de base que evoluiu com regurgitação mitral.

Pacientes com IMi leve a moderada são assintomáticos e assim podem permanecer por longos períodos, inclusive toda a vida, se não houver evolução do grau de regurgitação.

Basicamente, quando a IMi crônica anatomicamente importante atinge a fase de descompensação, iniciam-se sintomas e sinais de insuficiência cardíaca. Habitualmente, as manifestações iniciais são de IC de VE com congestão: dispneia aos esforços e ortopneia. A tendência é ir ocorrendo limitação progressiva das atividades habituais, até sintomas ao repouso. A evolução deste quadro, quando não tratado farmacologicamente ou com intervenção cirúrgica, podem ser manifestações de baixo débito de VE e sinais de IC de ventrículo direito.

Há tempos, observou-se que portadores de PVMi (mesmo sem IMi) apresentavam uma série de sintomas, frequentemente de difícil caracterização, atribuídos a vários órgãos e sistemas. Os sintomas habitualmente descritos estão listados no Quadro 10. Nunca foi encontrada uma explicação fisiopatológica definitiva para esta associação. Alguns estudos demonstraram algumas alterações neuro-hormonais em portadores de PVMi, como:

- Aumento dos níveis de catecolaminas plasmática e urinária.
- Reposta exagerada da frequência cardíaca (FC) à infusão de fenilefrina.
- Resposta bradicárdica menor quando feita estimulação vagal.
- Reprodução dos sintomas com infusão de isoproterenol.

Porém estes estudos apresentam vieses de seleção e não justificam o papel do PVMi nestas alterações. Mesmo assim, chegou a ser definido na literatura médica a síndrome do PVMi como a presença do achado auscultatório característico com pelo menos um sintoma associado, dos descritos no Quadro 10. A análise da literatura e a experiência de grandes centros apontam que a maioria dos sintomas são provavelmente coincidências. Não é exagero classificar estes possíveis sintomas como MUPS (*medically unexplained physical symptoms* = sintomas inexplicados), que habitualmente são consequentes a alterações/estados psicológicos ou mesmo psiquiátricos. Apesar de desconfortáveis e recorrentes, são benignos, sem repercussão orgânica significativa. Não é incomum a presença destes sintomas com várias outras patologias cardíacas e não cardíacas. Também é comum o aparecimento de sintomas após receber diagnóstico de "problema no coração", ainda mais em pessoas jovens em plena atividade familiar, educacional, laborativa.

Quadro 10. Sintomas associados ao PVMi: "síndrome do PVMi"

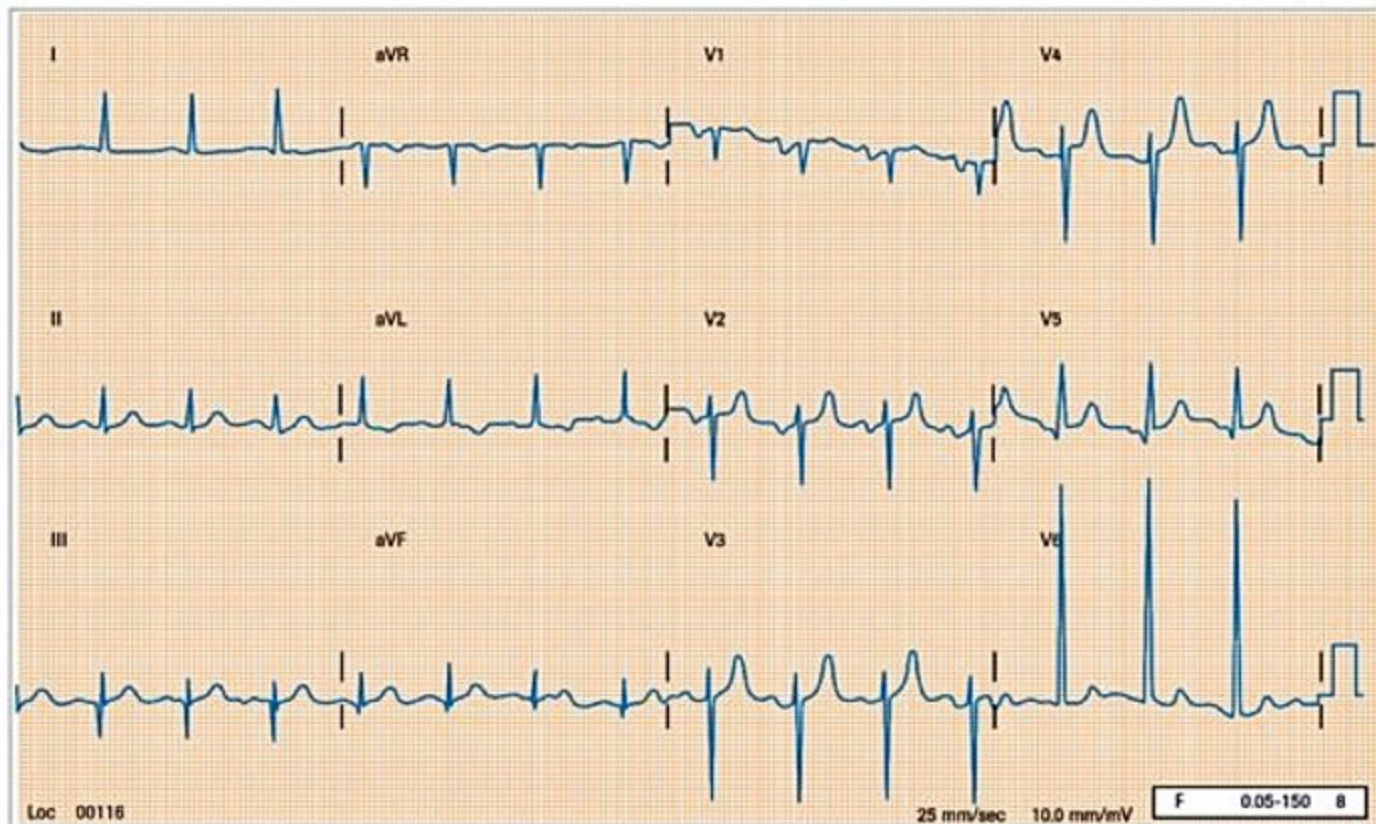
Dor torácica atípica (habitualmente pontadas precordiais)	Fadiga sem sinais de alerta
Palpitações sem sinais de alerta	Distúrbios ansiosos
Tonturas	Pânico
Síncopes	Anormalidades ósseas
Dispneia sem sinais de alerta (habitualmente tipo "ofegante")	Sintomas dispépticos

PVMi: prolapso da valva mitral.

Os achados eletrocardiográficos mais frequentes são: sobrecarga atrial esquerda e ritmo de FA. A sobrecarga ventricular esquerda, caracterizada por aumento da voltagem da onda R em derivações esquerda, desvio do QRS para esquerda e é achado habitual a presença do clássico índice de Sokolow, ou seja, a soma da voltagem do S em V1 com a onda R de V5 ou V6 é maior do que 3,5 mV (Figura 17). No entanto, a IMi pode cursar com sinais não tão evidentes de sobrecarga ventricular esquerda. Alguns raros casos de IM podem apresentar sinais eletrocardiográficos de sobrecarga ventricular direita, decorrente de expressiva hipertrofia ventricular direita, associada à importante hipertensão pulmonar. Nos casos em que existe IMi isquêmica, pode-se encontrar zonas eletricamente inativas e/ou alterações da repolarização ventricular.

Frequentemente existe evidência radiológica de aumento do EA e do VE. Quando o aumento do VE é importante, é parâmetro de avaliação do grau de repercussão da IMi. A radiografia torácica permite avaliar o grau de congestão pulmonar, importante para a conduta clínica, podendo ser demonstradas linhas B de Kerley e graus mais avançados de edema do pulmão. Na IMi aguda, podem surgir sinais radiológicos importantes de congestão pulmonar, sem que se note aumento significativo das câmaras cardíacas (Figura 18).

O ECO bidimensional é útil na determinação da etiopatogenia, da intensidade e das consequências hemodinâmicas da IMi. Frequentemente pode ser feito o diagnóstico etiológico da IMi pela demonstração de ruptura de cordas, PVMi, vegetações, calcificação intensa do anel mitral e zonas acinéticas sugestivas de coronariopatia. O estudo permite demonstrar o aumento dos volumes diastólico e sistólico finais, calcular a FE e outros parâmetros de função VE (Figura 19).

Uma das utilidades do ECO é permitir, de maneira não invasiva a avaliação seriada da evolução dos pacientes com IMi assintomáticos, na tentativa de determinar o melhor momento cirúrgico antes de disfunção ventricular esquerda irreversível. Os principais determinantes da função pós-operatória do VE são a FE pré-operatória e o

■ **Figura 17.** ECG de paciente com IMi crônica. Sobrecarga de AE e de VE associadas à IMi. AE: átrio esquerdo; IMi: insuficiência mitral; VE: ventrículo esquerdo.

■ **Figura 18.** Radiografia de tórax de paciente com IMi crônica. Remodelamento concêntrico e excêntrico de VE consequente à IMi. IMi: insuficiência mitral; VE: ventrículo esquerdo.

■ **Figura 19.** Ecocardiografia na insuficiência mitral. Modo M de valva mitral apresentando prolapso mesotelessistólico de seu folheto.

diâmetro sistólico final, o qual pode ser facilmente relacionado com o volume sistólico final e/ou índice de volume sistólico. Assim, se um paciente tem fração de ejeção pré-operatória menor que 50 e diâmetro sistólico final do VE maior do que 45 mm terá chance 4,8 vezes maior de ter função ventricular esquerda deprimida no pós-operatório de correção da IMi, do que os pacientes com FE maior do que 60% e diâmetro sistólico final menor que 45 mm. Evidentemente nenhum paciente deve ter a indicação cirúrgica determinada por parâmetros exclusivamente ecocardiográficos, sendo em geral usado o conjunto de informações clínicas e dos exames subsidiários para esta decisão[3].

O estudo com Doppler demonstra o fluxo regurgitante para o AE e, pela determinação da distância em que o jato regurgitante adentra ao AE, avalia semiquantitativamente o grau da regurgitação mitral. O método mais usado é o mapeamento do fluxo regurgitante pelo uso do Doppler pulsado. Assim se o fluxo for restrito ao terço do AE próximo da válvula a IM é considerada discreta, fluxos regurgitantes encontrados no terço médio são classificados IM moderados e os que atingem a porção posterior do AE e veias pulmonares classificados IM importante. Ressalte-se que em pessoas normais podem ser detectados fluxos regurgitantes discretos no Doppler sem significado clínico (Figura 20)[3].

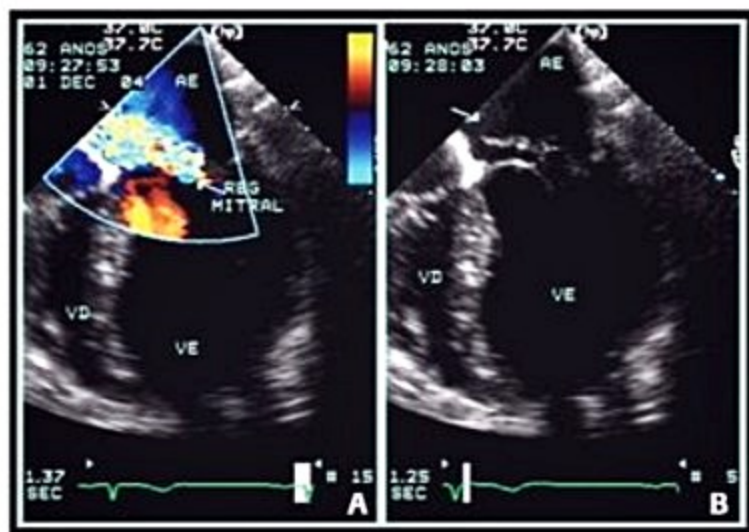



Figura 20. Ecocardiografia na insuficiência mitral. (B) mostra ruptura de cordoalha do folheto posterior, acompanhada de regurgitação mitral moderada importante, dirigida anteriormente (A).

O melhor detalhamento morfológico atualmente fornecido pelos diversos métodos ecocardiográficos aumenta a possibilidade de prever a possibilidade de uma cirurgia conservadora da valva mitral (plástica) ou a necessidade de implante de prótese.

O diagnóstico de IMi pode ser facilmente confirmado e avaliado pela cineventriculografia do estudo hemodinâmico, com estimativa semiquantitativa da intensidade pelo grau de opacificação do AE e das veias pulmonares. Pode ser calculado o volume regurgitante medindo o volume sistólico e o debito cardíaco efetivo pelo método de Fick[5].

O estudo hemodinâmico – cineangiocoronariografia – é mais utilizado em pacientes que recebem indicação cirúrgica valvar para avaliação de coronariopatia concomitante, que pode fazer com que o procedimento cirúrgico seja combinado: tratamento valvar associado à revascularização miocárdica. Habitualmente indica-se este exame antes da cirurgia valvar em pacientes com mais de 45 anos e/ou com fatores de risco para doença arterial coronariana e/ou com sintomas anginosos. Em raras ocasiões em que os exames não invasivos não conseguem definir o grau de regurgitação ou de comprometimento da função ventricular, pode-se solicitar a ventriculografia para elucidação diagnóstica.

Portadores de PVMi sem regurgitação e assintomáticos devem ser avaliados para promoção de saúde geral e não focando somente o PVMi. Caso ocorram alterações da propedêutica ou dos sintomas, deve ser avaliado por especialista (cardiologista) com intuito de documentação adequada do grau de regurgitação mitral e aparecimento de complicadores. Pacientes com IMi leve a moderada devem ser avaliados, pelo menos, a cada 2 anos, com avaliação médica e ecocardiográfica com intuito de monitoração da evolução da valvopatia e possíveis complicações associadas. IM importante assintomática implica, no mínimo, em avaliação anual. Quando ocorre aparecimento de sintomas de IC ou complicadores anatômicos, há indicação de tratamento cirúrgico para interrupção da história natural desta valvopatia, com melhora indiscutível dos sintomas e aumento da sobrevida. Habitualmente, conforme diretrizes e experiências institucionais, a maioria dos pacientes com IM importante e assintomáticos é acompanhada periodicamente e recebe indicação de tratamento cirúrgico quando há o aparecimento de sintomas ou complicadores.

Para pacientes portadores da "síndrome do PVM", nos quais a alteração anatômica valvar não possui repercussão hemodinâmica significativa a ponto de justificar os sintomas, faz-se necessário tranquilizar o paciente quanto à benignidade do quadro. Medidas comportamentais possuem aparente benefício. Deve-se encorajar este grupo a praticar exercícios aeróbios, evitar substâncias estimulantes (cafeína, álcool) e reduzir os níveis de estresse. Um estudo documentou a eficácia da atividade física para estes pacientes, com redução dos níveis de ansiedade e das queixas do tipo dor torácica, fadiga, palpitações e tonturas. Para os pacientes com predomínio de queixas psiquiátricas do tipo ansiedade, depressão e transtorno de pânico, podem ser necessárias medicações específicas para o controle dos sintomas. As queixas de palpitações são frequentes neste subgrupo, frequentemente sem documentação objetiva de ritmo não sinusal, porém eventualmente associadas a batimentos prematuros ou outras arritmias benignas. O uso de betabloqueadores pode ser útil quando há documentação de episódios de arritmias (em geral, extrassístoles supraventriculares ou ventriculares), principalmente em pacientes com sintomas hiperadrenérgicos do tipo taquicardia, ansiedade e nervosismo. Não há evidência do benefício de betabloqueadores usados indiscriminadamente sem confirmação objetiva de arritmias. Houve estudo que documentou a hipomagnesemia em pacientes com síndrome do PVM e a melhora dos sintomas após a correção do magnésio sérico. Tais achados carecem de confirmação fisiopatológica e não há reprodutibilidade destes achados em outros estudos. Não há indicação de rotina da dosagem de magnésio, exceto se outra condição clínica indicar[31].

Não existem dados na literatura que comprovem o benefício de vasodilatadores para pacientes assintomáticos portadores IMi. Além disso, o uso destes medicamentos em pacientes com função ventricular normal pode mascarar a evolução dos sintomas, perdendo-se a confiabilidade no quadro clínico, retardando a indicação cirúrgica. Portanto, os vasodilatadores são indicados para pacientes assintomáticos quando existe HAS concomitante.

No caso dos pacientes sintomáticos com IMi crônica, o tratamento com vasodilatadores e diuréticos é frequentemente necessário para o controle de sintomas antes do tratamento cirúrgico. A melhora e, eventualmente, a remissão dos sintomas não altera a indicação cirúrgica feita previamente, tendo em vista que o paciente ainda mantém alto risco de complicações cardíacas.

O tratamento cirúrgico da IMi importante crônica está indicado na presença de sintomas (NYHA II, III ou

IV), disfunção de VE (FE < 60%), remodelamento ventricular esquerdo (diâmetro sistólico final > 40 mm), hipertensão pulmonar grave ou ocorrência de FA durante o seguimento clínico[31].

Nos últimos anos, tornou-se crescente o interesse pelo manejo de pacientes assintomáticos sem disfunção e/ou remodelamento ventricular, hipertensão pulmonar ou FA recente. Ao menos duas formas de abordagem foram avaliadas para esse grupo: a cirurgia precoce e o *watchful waiting*. Rosenhek et al., por um estudo prospectivo randomizado, propuseram a estratégia da "observação cautelosa" (*watchful waiting*). Foram radomizados 132 pacientes portadores de IMi crônica degenerativa e seguidos pelo período de 8 anos, com avaliações periódicas frequentes. O tratamento cirúrgico foi indicado quando houve progressão para sintomas, diâmetro sistólico final > 45 mm, FE < 60%, PSAP > 50 mmHg ou FA recorrente. A sobrevida geral ao final dos 8 anos do estudo foi próxima à esperada (91%). O principal fator desencadeante da cirurgia foi o desenvolvimento de sintomas (dois terços dos pacientes operados). Estes dados animadores fizeram do *watchful waiting* uma estratégia segura para o acompanhamento de pacientes assintomáticos com função ventricular e diâmetro sistólico final limítrofes (FE entre 55 e 60% e DSVE entre 40 e 45 mm)[32].

Embora tenha obtido resultados consistentes, o estudo de Rosenhek não fez comparação direta com um grupo submetido à estratégia de tratamento cirúrgico precoce. Esta limitação não esteve presente num estudo prospectivo posterior, conduzido por Kang et al. Neste trabalho, as duas modalidades de tratamento foram comparadas com um grupo de 447 pacientes portadores de IMi crônica degenerativa importante, com FE > 60%, DSVE < 45 mm, sem FA ou hipertensão pulmonar grave. O tratamento cirúrgico precoce foi realizado em 161 pacientes. O grupo restante (286 pacientes) foi submetido ao *watchful waiting*. Durante um tempo médio de seguimento de 5,4 anos, não foram registrados óbitos no grupo operado precocemente. No grupo *watchful waiting* registraram-se 12 óbitos, além de 22 admissões hospitalares devido à IC descompensada.

Outros estudos também analisaram o papel da cirurgia cardíaca precoce, isto é, em pacientes assintomáticos, demonstrando, em geral, o benefício da cirurgia.

Apesar de mostrar superioridade da intervenção cirúrgica precoce em relação ao *watchful waiting*, o estudo de Kang e os demais devem ser interpretado com cautela. Tal modalidade de tratamento deve ser considerada por centros com baixa mortalidade cirúrgica, com cirurgiões altamente capacitados e altas taxas de reparo valvar bem-sucedido. Em geral, na maioria dos serviços de cirurgia cardíaca, a mortalidade cirúrgica é maior que o risco de complicações e morte no assintomático e sem complicadores acompanhado clinicamente. Os estudos que mostraram potencial benefício da cirurgia também são passíveis de críticas, entre elas, os critérios não uniformes para diagnóstico da lesão mitral, inclusão de pacientes oligossintomáticos e a falência do reparo em até 5%, com instalação de prótese dependência. As evidências apontam haver mais complicações com a prótese, mesmo que normofuncionante, do que com valva nativa danificada sem repercussão. Também deve-se lembrar que a indicação cirúrgica quando do início dos sintomas é altamente aceitável, com baixo risco de complicações e excelente sobrevida pós-operatória, sendo ainda a prática a ser mais frequentemente realizada na maioria das instituições e indicação prioritária das diretrizes. A indicação de cirurgia para IMi importante assintomática deve ser ponderada, como dito, em centros experientes e em pacientes com alta probabilidade de reparo, que são aqueles que apresentam fundamentalmente prolapso da porção P2 da cúspide posterior (Figura 21) e funcionalmente regurgitação do tipo II pela avaliação ecocardiográfica de Carpentier (Figura 22)[3,5].

Recentemente desenvolveram-se técnicas para tratamento transcateter da IMi importante para pacientes cujo risco cirúrgico seja proibitivo pelas comorbidades. O dispositivo mais difundido e com melhor evidência na literatura médica é o *mitra clip*, que consiste em um dispositivo de clipagem de ambas as cúspides da mitral ao centro, diminuindo significativamente os jatos regurgitantes e consequências. Recentemente introduzida no Brasil, esta técnica está em crescimento progressivo com alta expectativa de ser opção terapêutica para aqueles cuja cirurgia não for exequível.

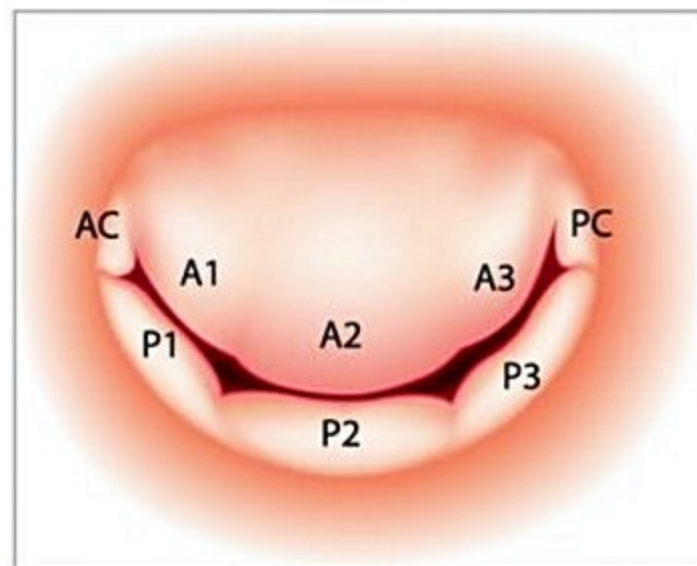



Figura 21. Divisão anatômica da valva mitral pelo ecocardiograma.

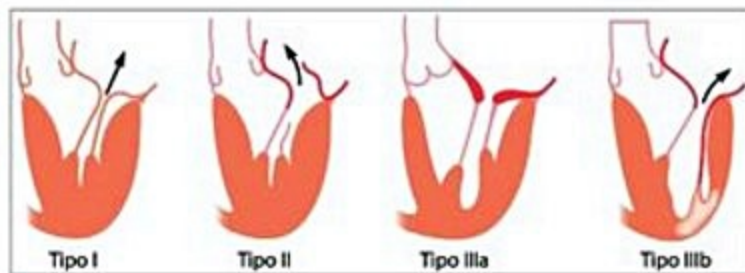



Figura 22. Avaliação funcional ecocardiográfica da insuficiência mitral (Carpentier).

Estenose mitral – particularidades

A EMi é uma valvopatia peculiar por cursar com sintomas e sinais de IC sem disfunção de VE[3,5]. A EMi caracteriza-se por diminuição da área do orifício mitral com evolução lenta ao longo de décadas (Figura 23). É consequente quase exclusivamente à sequela valvar de febre reumática, ainda com alta prevalência em nosso meio. Com a diminuição significativa do orifício valvar, há limitação ao fluxo de sangue do AE para o VE, com aparecimento de gradiente de pressão entre estas câmaras. Este gradiente de pressão acarreta elevação da pressão de AE que mantém o fluxo sanguíneo através da valva, porém cursa com elevação das pressões venosa e capilar pulmonar. O gradiente pressórico também leva à progressiva diminuição da complacência pulmonar por aumento da liberação de endotelina-1 pulmonar, que também contribui para a elevação da pressão venosa pulmonar. A distensão dos vasos e a elevação da pressão venosa e capilar pulmonar podem levar à congestão pulmonar. À medida que a pressão pulmonar se eleva com frequência desenvolvem-se alterações reativas no leito arteriolar pulmonar (hipertrofia da média, hipertrofia e fibrose da íntima e vasoconstrição) culminando com hipertensão pulmonar mais grave, constituindo uma obstrução progressiva ao fluxo sanguíneo dos pulmões, com sobrecarga pressórica para o ventrículo direito, com consequente dilatação e falência[3,5]. A EMi é uma das cardiopatias adquiridas que mais altera a função e a anatomia dos vasos pulmonares. A congestão venosa crônica, além das alterações citadas, também pode cursar com deposição de hemossiderina e ossificação pulmonar.

O aumento da resistência arteriolar pulmonar é considerado um segundo ponto de obstrução e evolui com vários mecanismos adaptativos (espessamento da membrana basal alveolar – com diminuição da permeabilidade vascular, adaptação nos neurorreceptores, aumento da drenagem linfática, aumento da liberação de endotelina transpulmonar) que acabam por proteger os pulmões do edema hidrostático, colaborando para manter o paciente oligossintomático por muitos anos. Portanto, é possível que pacientes com EMi grave de longa evolução e com grandes pressões venosas pulmonares não apresentem congestão pulmonar diagnosticada clinicamente, apesar de serem sintomáticos[3,5], assim como as múltiplas alterações nos vasos pulmonares podem dificultar a interpretação radiográfica de congestão.

Após suspeita clínica, o ECG habitualmente evidencia sobrecarga biatrial quando em ritmo sinusal, frequentemente à FA e, a depender do grau de hipertensão pulmonar, há sobrecarga de ventrículo direito (Figura 24). A RxT frequentemente é bem característica de EMi, por evidenciar hipertensão pulmonar (abaulamento do arco pulmonar) com dilatação biatrial (Figura 25). O ECO evidencia EMi importante com documentação de área mitral < 1,5 cm² e gradiente transmitral médico > 10 mmHg (Figura 26).

Quando os mecanismos adaptativos na EMi não conseguem compensar a elevação do gradiente transmitral, ocorre congestão pulmonar sintomática, com limitação importante das atividades habituais e maior mortalidade, indicação precisa de tratamento intervencionista valvar[3,5]. Os sintomas inicialmente são aos esforços maiores e progressivamente a esforços menores, tendo em vista que o gradiente pressórico AE-VE é função do fluxo transmitral, fazendo com que aumentos da FC elevem o gradiente, é pior quanto mais grave a estenose. Ressalta-se que o VE permanece inalterado por não apresentar sobrecarga de pressão e ou volume anormalmente elevados. Porém é possível em casos avançados a diminuição do débito cardíaco pela diminuição do volume diastólico final e, desta forma, do volume sistólico. Pacientes sintomáticos beneficiam-se de tratamento comportamental (restrição salina e hídrica) e farmacológico (medicações cronotrópicas negativas – betabloqueadores e bloqueadores de canais de cálcio e diuréticos).

De todas as diretrizes de valvopatias, a primeira recomendação classe I nível de evidência A que surgiu foi a indicação de valvuloplastia mitral por cateter balão em casos selecionados[3,5]. Isto significa que esta é uma das melhores evidências de toda diretriz, baseada em vários trabalhos randomizados e multicêntricos que compararam este procedimento com a cirurgia, evidenciando resultados semelhantes em acompanhamento a longo prazo. Pacientes portadores de EMi anatomicamente importante, que recebem indicação de tratamento intervencionista e que também apresentam IMi associada no máximo discreta, sem trombo no AE e com escore ecocardiográfico (também chamado escore de Wilkins) menor ou igual a 8, devem ser submetidos à valvuloplastia mitral por cateter balão. O escore de Wilkins é obtido pelo ECO com análise de quatro quesitos que recebem pontuação de 1 a 4 (Figura 27). Nos estudos, o resultado da valvuloplastia por cateter balão foi excelente quando o valor foi menor que 8, com aparato subval-

Figura 23. Aspecto anatômico da estenose mitral – aparência de "olho de peixe" (Banco de Imagens Unidade Clínica de Valvopatias – InCor HCFMUSP).

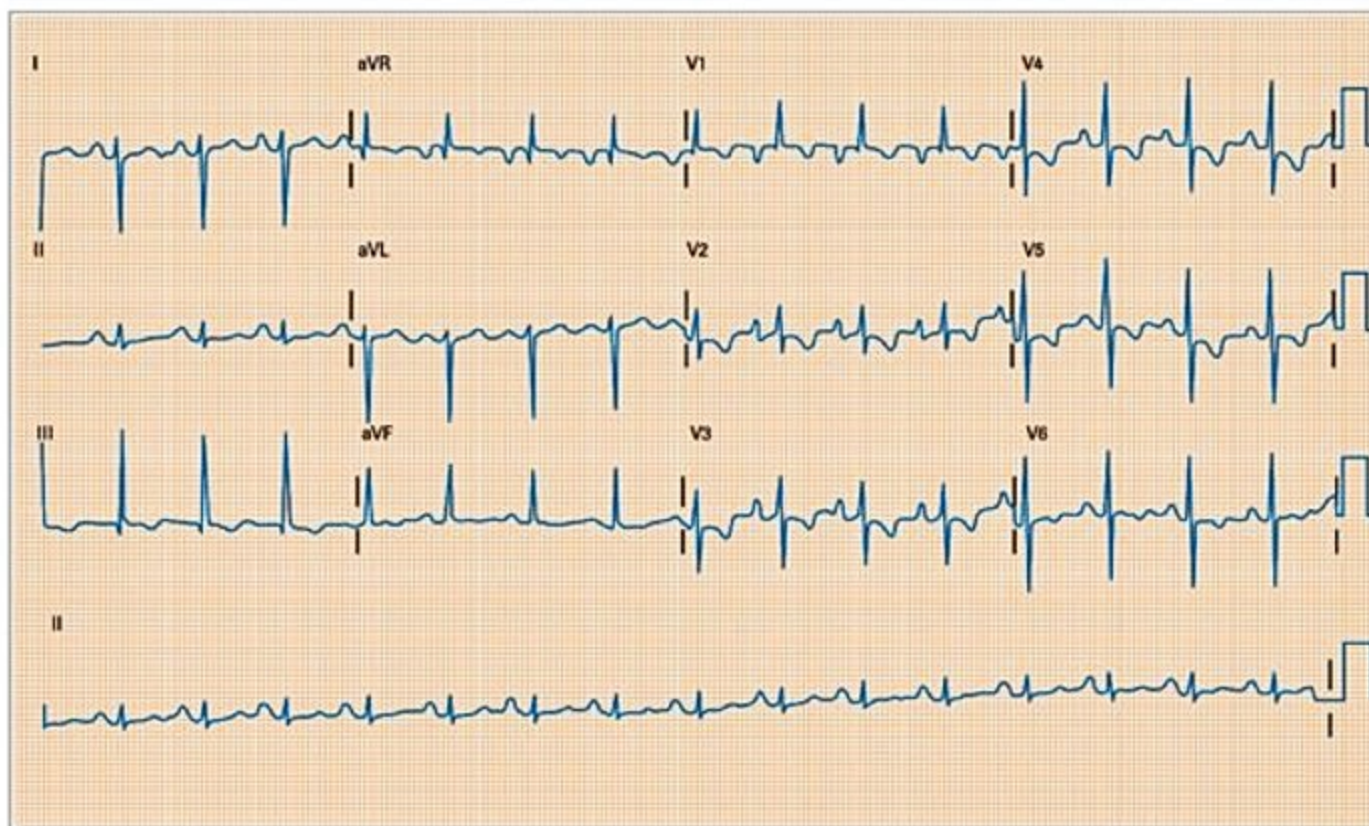



Figura 24. Eletrocardiograma (ECG) na estenose mitral importante. ECG demonstrando sobrecarga biatrial e de ventrículo direito.

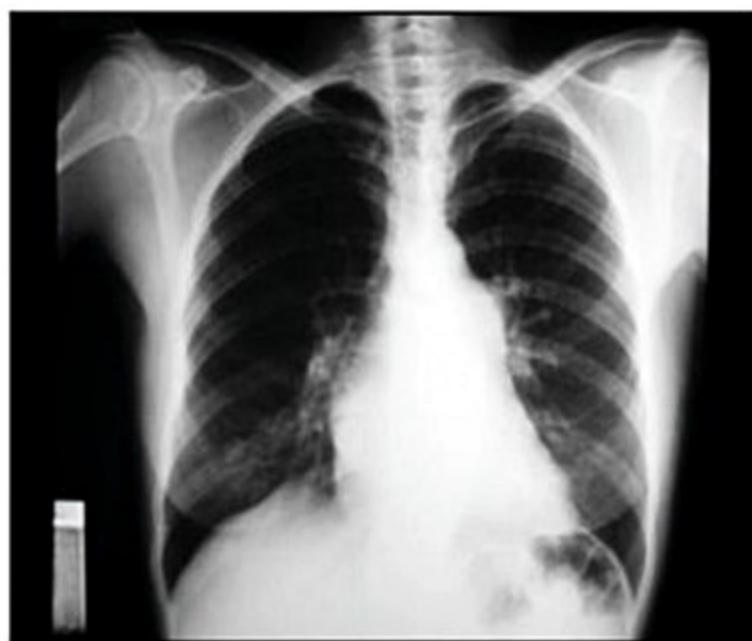



Figura 25. Radiografia de tórax na estenose mitral importante. Radiografia evidenciando dilatação biatrial, hipertensão pulmonar e ventrículo esquerdo normal.

var menor que 3, com resultados iguais à cirurgia de comissurotomia mitral, porém com menor morbimortalidade e custos associados ao procedimento. A valvuloplastia é realizada no laboratório de hemodinâmica pela punção venosa femoral, com cateter perfurando o septo interatrial e o posicionamento de balão no orifício mitral. O balão é insuflado provocando a abertura mitral; balões de tamanhos maiores são insuflados até um resultado satisfatório. Idealmente o procedimento é guiado por ECO[3,5].

Indicação de tratamento intervencionista

Conforme citado no início do capítulo e em toda valvopatia isoladamente abordada, a principal indicação cirúrgica é para valvopatia anatomicamente importante que evolui com sintomas de IC, situação que cursa com mau prognóstico e para a qual não há tratamento farmacológico que diminua a evolução, apesar do alívio sintomático momentâneo. Também foi citado que complicadores (arritmia, remodelamento ventricular, disfunção sistólica, hipertensão pulmonar) piora prognóstico do portador de valvopatia, mesmo que assintomático, configurando também indicação de tratamento intervencionista.

As Tabelas 4 a 7 resumem as principais indicações, em cada valvopatia, de intervenção baseada nas recomendações mais recentes da diretriz norte-americana de 2014[3]. Os graus de recomendação são:

- I. Procedimento/tratamento deve ser feito, benefício >>> risco.
- IIa. Procedimento/tratamento é provavelmente útil, aceitável indicação, benefício >> risco.
- IIb. Procedimento/tratamento é possivelmente útil, pode ser considerado, benefício ≥ risco.
- III. Procedimento/tratamento não apresenta benefício ou é potencialmente danoso, não deve ser realizado.

Os níveis de evidência (probabilidade de certeza) das recomendações são:

1. Dados derivados de múltiplos estudos randomizados e/ou metanálises.
2. Dados derivados de um estudo simples randomizado ou de estudos não randomizados.
3. Dados derivados de estudos de casos e opinião de especialistas.

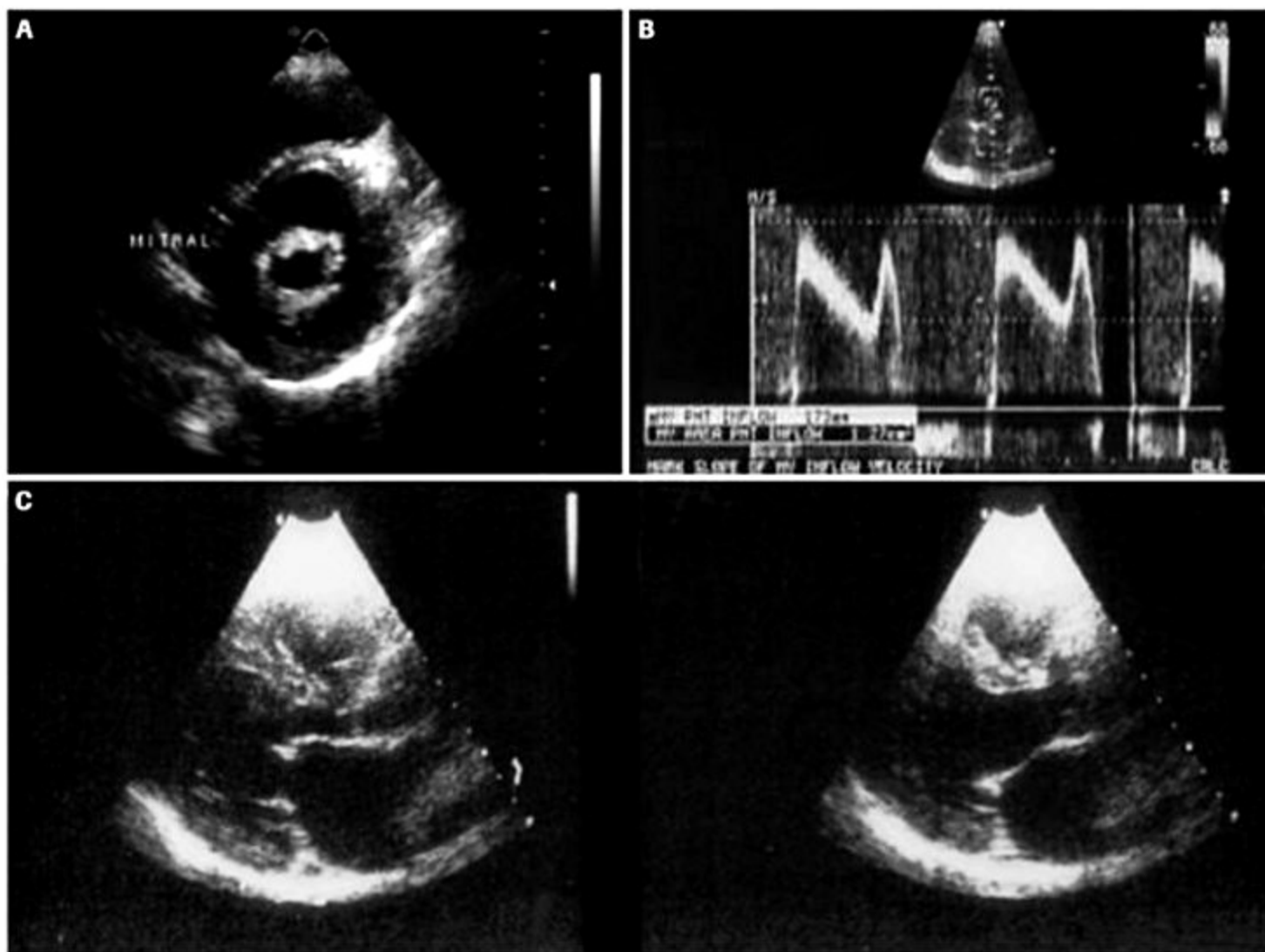



Figura 26. Ecocardiograma (ECO) na estenose mitral importante. Aspecto da valva mitral estenótica ao ECO: imagem tipo "olho de peixe" e cálculo da área por planimetria, abertura valvar em *domus* e Doppler transmitral com cálculo do *pressure half time* que permite estimativa da área mitral.

Figura 27. Critérios analisados no escore de Wilkins para indicação de valvuloplastia mitral por cateter balão na estenose mitral. Escore ecocardiográfico de Wilkins que varia de 4 a 16 pontos.

Profilaxia para febre reumática

Conforme exposto, a sequela valvar por febre reumática é responsável por grande parte das valvopatias no Brasil. Cerca de 3% da população é geneticamente predisposta à resposta autoimune inadequada frente à infecção em orofaringe pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A de Lancefield, implicando surto de febre reumática. A melhor estratégia de prevenção é a profilaxia primária (Tabela 8) – erradicação do estreptococo com antibioticoterapia impedindo a ativação imune.

Para os pacientes que já apresentaram surto reumático, e com recorrência, há grande probabilidade de acometimento valvar ou piora de acometimento prévio, acarretando aumento da morbimortalidade. Por isto, febre reumática manifesta é indicação de profilaxia secundária (na ausência de infecção, com objetivo de minimizar reexposição aos antígenos estreptocócicos, minimizando risco de novo surto). As recomendações de antibioticoterapia para profilaxia secundária estão na Tabela 9 e a duração recomendada está na Tabela 10.

Novos anticoagulantes nas valvopatias

Uma série de novos anticoagulantes, não dicumarínicos, estão disponíveis para tratamento de portadores de FA, com destaque para rivaroxabana, dabigatrana e apixabana. Todos os estudos que testaram estas drogas excluíram pacientes portadores de EMi e prótese mecânica e houve inclusão variável em cada estudo de porta-

Tabela 4. Indicação intervencionista na estenose aórtica importante

Indicação	Grau	Nível
TVAo é recomendada para pacientes com EAo importante com alto gradiente e com sintomas pela anamnese ou em teste de esforço – estágio D1	I	B
TVAo é recomendada para pacientes com EAo importante assintomática com fração de ejeção < 50% – estágio C2	I	B
TVAo é recomendada para pacientes com EAo estágios C ou D prévio à cirurgia extracardíaca	I	B
TVAo é razoável para pacientes com EAo importante grave – estágio C1 – com baixo risco cirúrgico presumido	IIa	B
TVAo é razoável para pacientes com EAo importante – estágio C1 – com má tolerância no teste de esforço ou queda da pressão sistólica no esforço	IIa	B
TVAo é razoável em pacientes com EAo importante com baixos fluxo e gradiente com fração de ejeção reduzida – estágio D2 – com resposta à dobutamina (aumento do gradiente para > 40 mmHg ou velocidade máx. aórtica > 4 m/s) com área valvar mantida ≤ 1 cm²	IIa	B
TVAo é razoável em pacientes com EAo importante com baixos fluxo e gradiente, com fração de ejeção normal, normotensos – estágio D3, cuja avaliação sugira a obstrução valvar com a principal causa dos sintomas	IIa	C
TVAo é aceitável em pacientes estágio B a serem submetidos à cirurgia extracardíaca	IIa	C
TVAo pode ser considerada em pacientes estágio C1 com rápida progressão da doença e baixo risco cirúrgico presumido	IIb	C

EAo: estenose aórtica; Grau: grau de recomendação; Nível: nível de evidência; TVAo: troca de valva aórtica.

Tabela 5. Indicação intervencionista na insuficiência aórtica importante

Indicação	Grau	Nível
TVAo é recomendada para pacientes com IAo importante sintomático – estágio D	I	B
TVAo é recomendada para pacientes com IAo importante assintomática com fração de ejeção < 50% – estágio C2	I	B
TVAo é recomendada para pacientes com IAo estágios C ou D prévio à cirurgia extracardíaca	I	C
TVAo é razoável para pacientes com IAo importante, fração de ejeção normal, mas com diâmetro sistólico de VE > 50 mm – estágio C2	IIa	B
TVAo é razoável para pacientes com IAo moderada a serem submetidos à cirurgia extracardíaca	IIa	C
TAVo pode ser considerada em pacientes estágio C1 com rápida progressão da dilatação do VE e baixo risco cirúrgico presumido	IIb	C

Grau: grau de recomendação; IAo: insuficiência aórtica; Nível: nível de evidência; TVAo: troca de valva aórtica.

dores de outras valvopatias, a indicação cirúrgica foi critério de exclusão. De forma resumida, nos dias atuais, ainda não há evidência para o uso seguro destes novos anticoagulantes nos portadores de EMi, prótese mecânica e valvopatia anatomicamente importante – estágios C e D. Outros casos devem ser individualizados, mas a recomendação mais forte ainda é a utilização de varfarina.

Escolha da prótese

Quando há indicação cirúrgica valvar, classicamente tenta-se conservar a valva mitral e há implante de prótese aórtica. Os resultados da plástica mitral – quando tecnicamente possível – são superiores ao da troca valvar mitral em termos de conservação da FE e remodelamento reverso ventricular; fazendo daquela sempre a primeira opção. Dificilmente conserva-se a valva aórtica, sendo a regra o implante de prótese nesta posição.

Basicamente são dois tipos de prótese: biológicas (habitualmente com maior degeneração estrutural, mas com poucos eventos tromboembólicos associados) e mecânicas (que tendem a ter maior duração, mas implicam anticoagulação pelo algo risco de trombose). De forma geral, pacientes que não terão condição de anticoagulação, mulheres em idade fértil em planos de gestação futura e os mais idosos têm indicação preferencial de prótese biológica, enquanto os mais jovens, com possibilidade de anticoagulação, prótese aórtica (tem menor risco embólico que a mitral) têm indicação preferencial de prótese mecânica. Uma detalhada avaliação clínica e a opinião do paciente são fundamentais para a escolha da prótese.

Cirurgia extracardíaca

Valvopatia anatomicamente importante é fator de risco independente de complicações cardíacas perioperatórias, que podem ser: congestão pulmonar/edema agudo dos pulmões, choque cardiogênico, infarto agudo do miocárdio, taquiarritmias, eventos embólicos, sangramentos e EI.

Tabela 6. Indicação intervencionista na insuficiência mitral (IMi) primária importante

Indicação	Grau	Nível
Cirurgia mitral (idealmente plástica, troca valvar, se a plástica não for possível) em pacientes sintomáticos e fração de ejeção > 30% – estágio D	I	B
Cirurgia mitral (idealmente plástica, troca valvar, se a plástica não for possível) em pacientes assintomáticos com disfunção ventricular (fração de ejeção de 30 a 60% e/ou diâmetro sistólico > 40 mm) – estágio C2	I	B
Plástica mitral para pacientes com indicação cirúrgica portadores de prolapso posterior	I	B
Plástica mitral para pacientes com indicação cirúrgica portadores de prolapso anterior ou de ambas cúspides, com alta previsão de sucesso	I	B
Cirurgia mitral (plástica idealmente ou troca valvar na impossibilidade de plástica) concomitante a outro procedimento cirúrgico cardíaco	I	B
Plástica mitral é razoável em pacientes com IMi importante assintomáticos – estágio C1 – sem disfunção de VE (fração de ejeção > 60% e diâmetro sistólico VE < 40 mm) quando houver previsão de > 95% de sucesso da plástica, mortalidade esperada < 1%, cirurgia em centro de excelência	IIa	B
Plástica mitral é razoável para IMi importante não reumática – estágio C1 – sem disfunção de VE, com alta probabilidade de plástica, quando ocorre fibrilação atrial ou hipertensão pulmonar (pressão sistólica > 50 mmHg)	IIa	B
Plástica mitral em IMi moderada – estágio B – concomitante a outra intervenção cirúrgica cardíaca	IIa	C
Cirurgia mitral (plástica ou troca valvar) pode ser considerada em IMi importante sintomática com disfunção ventricular importante (fração de ejeção < 30%) – estágio D	IIb	C
Plástica mitral pode ser considerada em IMi importante reumática, com alta probabilidade de sucesso na plástica e previsão de dificuldade de anticoagulação em longo prazo	IIb	B
Tratamento transcateter da IMi importante pode ser considerado para pacientes em estágio D, com expectativa de vida razoável e contraindicação ao tratamento cirúrgico valvar por comorbidades graves	IIb	B

Tabela 7. Indicação intervencionista na estenose mitral (EMi) importante

Indicação	Grau	Nível
VMCB é indicada em EMi importante sintomática – estágio D – com anatomia favorável ao procedimento, na ausência de contraindicações	I	A
Cirurgia mitral (comissurotomia ou troca valvar) é indicada em pacientes com EMi importante, gravemente sintomáticos (NYHA CF III/IV) – estágio D, que não é candidata à VMCB e apresenta baixo risco cirúrgico presumido	I	B
Cirurgia valvar mitral (comissurotomia ou troca valvar) é indicada em EMi importante – estágios C e D – concomitante a outra cirurgia cardíaca	I	C
VMCB é razoável em EMi assintomática, anatomicamente grave – área valvar < 1 cm² – estágio C, desde que a anatomia favorável ao procedimento, na ausência de contraindicações	IIa	C
VMCB pode ser considerada em EMi importante assintomática – estágio C – com anatomia favorável ao procedimento, quando houver início de fibrilação atrial, na ausência de contraindicações	IIb	C
VMCB pode ser considerada em EMi moderada sintomática – estágio B – com anatomia favorável ao procedimento, quando houver documentação de EMi importante no esforço, na ausência de contraindicações	IIb	C
VMCB pode ser considerada em EMi importante sintomática – estágio D – muito sintomáticos (NYHA CF III/IV), com anatomia subótima, mas não candidato à cirurgia pelo alto risco cirúrgico	IIb	C
Cirurgia mitral pode ser considerada em portadores de EMi moderada – estágio B – concomitante à outra cirurgia cardíaca	IIb	C
Retirada do apêndice atrial esquerdo pode ser considerada em pacientes com EMi importante – estágios C e D – com embolização recorrente apesar da anticoagulação adequada	IIb	C

NYHA: New York Heart Association; CF: classe funcional; VMCB: valvuloplastia mitral por cateter balão.

Tabela 8. Profilaxia primária para febre reumática – opções terapêuticas

Penicilina e derivados		
Penicilina G benzatina	600.000 UI até 25 kg de peso; 1.200.000 UI acima de 25 kg	Intramuscular, dose única
Amoxicilina	50 mg/kg para crianças e 1,5 g/dia dividido em 2 ou 3 tomadas em adultos	Via oral, 10 dias de tratamento
Para alérgicos à penicilina		
Claritromicina	15 mg/kg 2 x/dia ou 250 mg 2 x/dia para adultos	Via oral, 10 dias de tratamento
Clindamicina	20 mg/kg 3 x/dia ou 300-600 mg 3 x/dia para adultos	Via oral, 10 dias de tratamento

Tabela 9. Profilaxia secundária para febre reumática

Penicilina	
Penicilina G benzatina	600.000 UI para < 25 kg de peso; 1.200.000 UI para > 25 kg de peso Intramuscular de 15/15 dias nos 2 primeiros anos de surto e 21/21 dias nos anos subsequentes
Para alérgicos à penicilina	
Sulfadiazina	500 mg para < 25 kg de peso; 1.000 mg para > 25 kg de peso Via oral, uma vez ao dia

Quanto pior o grau da valvopatia pior a disfunção ventricular sistólica associada e quanto mais o paciente for sintomático, maior o risco de complicações. Em geral, lesões estenóticas críticas apresentam mais complicações e dificuldade de manejo em relação às lesões regurgitantes importantes. Portadores de valvopatia anatomicamente importante sintomáticos já apresentam alta morbimortalidade na história natural da valvopatia e têm indicação de tratamento intervencionista valvar. Este grupo apresenta alto risco de complicações cardíacas perioperatórias se submetidos à cirurgia não cardíaca. Portanto, devem prioritariamente tratar a valvopatia para posteriormente serem submetidos à cirurgia não cardíaca.

Caso o paciente, por julgamento da equipe assistente em discussão com paciente e familiares, seja submetido à cirurgia não cardíaca sem correção valvar prévia, deve-se tentar proceder à cirurgia com melhor compensação possível da IC, por meio de medidas comportamentais e medicamentosas. Lesões regurgitativas são compensadas com administração de vasodilatadores e diuréticos. EMi beneficia-se de betabloqueadores e diuréticos. EAo é de difícil manejo medicamentoso, podendo-se usar diuréticos, porém medicações vasodilatadoras devem ser prescritas com cautela pelo risco de baixo débito e síncope. A valvopatia importante assintomática também é fator de risco para complicações perioperatórias, principalmente a EAo. É aceitável a cirurgia valvar prioritária quando o risco estimado da cirurgia cardíaca for baixo e o paciente necessite de cirurgia não cardíaca de grande porte com grande benefício previsto. Pacientes com EAo submetidos à cirurgia não cardíaca devem ter cuidado com a manutenção do ritmo sinusal e evitar variações de volemia (hipo e hipervolemia), isto é, necessitam de monitoração anestésica cuidadosa no intraoperatório. Também deve-se evitar raquianestesia em portadores de EAo importante, pela vasodilatação consequente. Pacientes com lesões regurgitativas importantes tendem a apresentar menos complicações e beneficiam-se de pressão arterial invasiva perioperatória com cuidado para evitar o aumento da resistência periférica[5].

Portadores de valvopatias anatomicamente leve a moderada apresentam baixo risco de complicações perioperatórias, tendo em vista pouca ou nenhuma repercussão hemodinâmica. Novamente há destaque para EAo, que mesmo anatomicamente moderada apresenta risco de complicações superior às demais valvopatias[5].

Endocardite infecciosa

A EI é a invasão de microrganismos no endocárdio (principalmente valvar) ou em dispositivos implantados no coração (próteses valvares, marca-passo, cardiodesfibriladores). Apesar dos avanços em estratégias preventivas, no uso de antimicrobianos e nos métodos diagnósticos por imagem, a incidência de EI permanece alta, com média em torno de 1,7 a 6,2 (variando de 0,3 a 22,4) casos por 100.000 pessoas nos Estados Unidos e na Europa, com mortalidade em um ano de até 40%. Trata-se de uma doença complexa, que cursa com complicações cardíacas, sistêmicas, imunes e vasculares; apresenta diagnóstico e tratamento difícil e alta morbimortalidade, mesmo quando tratada[3].

Atualmente classifica-se a EI em 4 grupos:

1. EI em valva nativa.
2. EI em prótese valvar.
3. EI em usuários de drogas.
4. EI nosocomial.

A patogênese da EI pode ser exemplificada a seguir:

> Dano na superfície do endocárdio → formação de vegetação trombótica não bacteriana (plaquetas, trombo vermelho, fibrina) → aderência de bactérias circulantes → proliferação da vegetação infectada → lesão ou agravamento da lesão valvar

A causa mais comum de lesão endotelial é o turbilhonamento sanguíneo que ocorre em valvas previamente lesadas. Cerca de 70% das EI ocorrem em doenças cardíacas prévias (sequela valvar reumatismal, cardiopatia congênita, EAo degenerativa, PVMi, prótese valvar, entre outras).

Vários microrganismos podem causar endocardite. Como características em comum devem ter bacteremias frequentes e capacidade de adesão à superfície valvar ou superfície trombótica. Os estreptococos são os agentes mais comuns e os estafilococos, tanto coagulase negativa

Tabela 10. Duração da profilaxia secundária para febre reumática

Surto reumático sem cardite	Até 18 anos ou 5 anos depois do surto, o que vier depois
Surto reumático com cardite, sem sequela ou com sequela valvar mínima que não estenótica	Até 25 anos ou 10 anos depois do surto, o que vier depois
Sequela valvar reumática ou cirurgia cardíaca valvar prévia	Até 40 anos de idade
Profissão ou situação social com alta probabilidade de estreptococias	Durante toda a vida

quanto positiva, têm importância crescente. Há diferença de prevalência entre os diversos microrganismos possivelmente associados à EI, de acordo com o subgrupo de classificação da EI (Tabela 11)[5].

EI em valva nativa

Subgrupo mais prevalente e tem como característica a alta incidência de estreptococos como agentes causadores. Têm pico de incidência em jovens (principalmente portadores de sequela valvar reumatismal e cardiopatia congênita) e em adultos idosos (portadores de valvopatias degenerativas como EAo e PVMi com regurgitação mitral).

EI em prótese valvar

A EI de prótese precoce (definida como até 1 ano após a cirurgia) tem como etiologia mais provável os estafilococos coagulase-negativos (*S. epidermidis*); pode ocorrer ainda por *S. aureus*, bacilos Gram-negativos, fungos e estreptococos, entre outros. A EI em prótese tardia apresenta etiologia semelhante à valva nativa, predominando os estreptococos. Febre persistente e bacteremia no pós-operatório são comuns, embora alguns casos tenham evolução catastrófica, com IC franca, episódios embólicos e formação de abscessos periprotéticos. O prognóstico depende de diagnóstico e da terapêutica precoce, feito de acordo com um antibiograma ou pela administração inicial empírica de vancomicina e aminoglicosídeo até o isolamento do germe, além de invariavelmente a substituição da prótese contaminada. A associação de rifampicina pode ser benéfica em alguns casos.

EI em usuário de drogas

Apresenta maior probabilidade de EI por *Staphylococcus aureus*. Também é possível EI fúngica, que tem uma pior evolução. Não é infrequente encontrar EI no lado direito do coração, principalmente na valva tricúspide e resultar em embolias séptica que desenvolve abscessos pulmonares múltiplos.

EI nosocomial

Frequentemente associada a pacientes institucionalizados submetidos a procedimentos invasivos; alta prevalência de estafilococos e bacilos Gram-negativos; prognóstico ruim.

Tabela 11. Incidência média dos micro-organismos responsáveis por endocardite infecciosa (EI) em diversas situações

I – Valva nativa		**Comunidade**	**Nosocomial**	
	Estreptococos	31%	7%	
	Enterococos	9%	16%	
	S. aureus	36%	55%	
	Estafilococos coagulase negativos	5%	10%	
	HACEK	3%	-	
	Cultura negativa	5%	2%	
II – Prótese valvar		**< 2 meses**	**2 – 12 meses**	**> 12 meses**
	Estafilococos coagulase negativos	33%	32%	11%
	S. aureus	22%	12%	18%
	Gram-negativos	13%	3%	6%
	Enterococos	8%	12%	11%
	Estreptococos	1%	9%	31%
	Candida sp	8%	12%	1%
	Difteroides	6%	-	3%
	HACEK	-	-	6%
	Cultura negativa	5%	6%	8%
III – Usuário de droga ilícita via intravenosa		**Câmara direita**	**Câmara esquerda**	
	S. aureus	77%	23%	
	Estreptococos	2%	13%	
	Enterococos	2%	26%	
	Gram-negativos	6%	9%	
	Fungos	-	14%	
	Cultura negativa	6%	4%	

Diagnóstico

Manifestações clínicas

A EI pode cursar com inúmeras manifestações clínicas, que aparecem conforme a doença de base do paciente, o agente etiológico e o tempo de instalação do tratamento. Apesar de existirem vários sintomas e sinais sugestivos, todos são inespecíficos, sendo obrigatória, na suspeita de EI, a utilização dos métodos diagnósticos apropriados (hemoculturas e ECO, principalmente). Os achados clínicos mais frequentes estão listados na Tabela 12.

Tabela 12. Manifestações clínicas da endocardite infecciosa e respectivas prevalências

Febre	> 95%
Sopros	> 85%
Artralgia e mialgias	25-45%
Esplenomegalia	25-60%
Petéquias	20-40%
Hemorragias subungueais	10-20%
Roth	< 5%
Osler	10-25%
Janeway	< 5%
Baqueteamento	10-20%
Êmbolos clinicamente aparentes	25-45%
Manifestações neurológicas	20-40%

Achados laboratoriais

São várias as alterações laboratoriais possíveis, a maioria inespecífica e sem correlação significativa com um diagnóstico. Podem ser úteis na avaliação da evolução da doença, complicações e para diagnóstico diferencial. As alterações mais comuns estão citadas na Tabela 13.

Critérios diagnósticos

Atualmente, o diagnóstico da EI continua difícil. Critérios patológicos, com análise de material obtido em procedimento cirúrgico ou *post-mortem* são confiáveis, porém tardios à evolução clínica. Parâmetros clínicos para o diagnóstico baseiam-se principalmente na avaliação da bacteremia e na demonstração ecocardiográfica de vegetação valvar ou abscesso intracardíaco. Parâmetros clínicos secundários para identificação da endocardite incluem manifestações sistêmicas, imunológicas e vasculares. Durack et al. publicaram os chamados critérios de Duke, em 1994. Vários trabalhos analisaram a validade destes critérios e há sensibilidade em torno de 80%, com alta especificidade e valor preditivo negativo. Para aumentar a sensibilidade destes critérios, houve modificações, com ênfase em bacteremias por *S. aureus* e o uso do ECO transesofágico. Modificações foram feitas em 1997 por Lamas e Eykyn, que sugeriram a inclusão de esplenomegalia, elevação de marcadores inflamatórios, hematúria, cateter venoso central ou periférico, adição de sorologia para febre Q. Os critérios de Duke estão expostos na Tabela 14.

Terapêutica clínica

O tratamento da EI é dependente do microrganismo, do ambiente e das complicações de cada paciente. Inclui antibiótico em altas doses e uso prolongado. O início da terapêutica em pacientes suspeitos de endocardite deverá sempre ser baseada na coleta da hemocultura, identificação do germe e no antibiograma. A maioria dos casos de hemocultura negativa deve-se ao uso prévio de antibiótico, dificultando a terapêutica específica. Para pacientes graves, toxemiados, com doença em estado avançado depois da coleta de 3 pares de hemoculturas, pode-se iniciar antibioticoterapia baseada na epidemiologia. Entretanto, alguns pacientes apresentam complicações e requerem intervenção cirúrgica de urgência (Quadros 11 e 12)[5].

Tabela 13. Alterações de exames laboratoriais na endocardite infecciosa e respectiva prevalência

Anemia	70-90%, em geral normocítica e normocrômica
Leucocitose	20-30%. Leucopenia é rara
Plaquetopenia	10-15%
Proteinúria	50-65%
Hematúria microscópica	30-50%
Insuficiência renal aguda	10-20%
Aumento da velocidade de hemossedimentação, proteína C-reativa e mucoproteínas	95%
Positividade do fator reumatoide: 50% após 6 semanas	
VDRL falsamente positivo	Raro, em 0,2%
Complexos imunes circulantes	65-100%
Complemento baixo	5-40%
Bactérias em leucócitos	50%

Tabela 14. Critérios da Duke University para diagnóstico da EI

I – Definitivo

1) Patológico
   a) Microrganismos demonstrados por cultura ou por análise histológica em vegetação, êmbolo séptico ou abscesso cardíaco, ou
   b) Lesões patológicas como vegetações ou abscesso cardíaco confirmado por análise histológica demonstrando endocardite ativa
2) Clínico
   a) Dois critérios maiores, ou
   b) Um critério maior e três menores, ou
   c) Cinco critérios menores

II – Possível

Achados consistentes com EI que não se correlacionem com critérios do grupo Definitivo ou Rejeitado

III – Rejeitado

1) Diagnóstico diferencial alternativo consistente, ou
2) Resolução do quadro com quatro dias ou menos de antibioticoterapia, ou
3) Nenhuma evidência de EI na cirurgia ou necropsia com antibioticoterapia por quatro dias ou menos

Critérios maiores

1) Hemocultura positiva para microrganismos típicos para EI em duas amostras separadas
   a) *Streptococcus viridans*, *S. bovis* ou grupo HACEK, ou
   b) *Staphylococcus aureus* ou enterococos comunitários, sem foco primário, ou
   c) Hemocultura persistentemente positiva, definida como microrganismo compatível com EI isolado a partir de amostras sanguíneas colhidas com intervalos de 12 horas ou todas de três ou a maioria de quatro ou mais amostras sanguíneas separadas, com intervalos de pelo menos uma hora entre a primeira e a última
   d) Uma hemocultura positiva ou título de IgG > 1:800 para *Coxiella burnetii*
2) Evidência de envolvimento endocárdico
   a) ECO positivo para EI
   a1) Massa cardíaca oscilante em valva ou estruturas de suporte, ou em trajeto de jato regurgitante, ou em material implantado, com ausência de explicação anatômica alternativa, ou
   a2) Abscesso, ou
   a3) Nova deiscência parcial de prótese
   b) Nova regurgitação valvar (aumento ou modificação de sopro preexistente)

Critérios menores

1) Predisposição: EI prévia, condição cardíaca (ALTO RISCO = valvopatia reumática, valvopatia congênita aórtica, prótese valvar, coartação da aorta, cardiopatia congênita cianótica; MODERADO RISCO = PVMi com regurgitação, EMi isolada, valvopatia tricúspide e pulmonar, cardiomiopatia hipertrófica; BAIXO RISCO = defeito do septo atrial, coronariopatia, revascularização miocárdica cirúrgica prévia, PVMi sem regurgitação) ou uso de drogas injetáveis endovenosas
2) Febre ≥ 38°C
3) Fenômeno vascular: embolia em grande artéria, infarto pulmonar séptico, aneurisma micótico, hemorragia intracraniana, hemorragia conjuntival, lesão de Janeway
4) Fenômeno imune: glomerulonefrite, nódulo de Osler, mancha de Roth, fator reumatoide positivo
5) Evidência microbiológica: hemoculturas positivas sem preencher os critérios maiores ou evidência sorológica de infecção ativa com microrganismo compatível com EI
6) ECO compatível com EI, porém sem preencher os critérios maiores

Quadro 11. Valva nativa – qual é o agente isolado?

Estreptococos do grupo Viridans e *S. bovis*:
- Penicilina G cristalina ou ceftriaxona – 4 semanas – idealmente se maior de 65 anos, insuficiência renal ou alteração do VIII par craniano
- Penicilina G cristalina ou ceftriaxona por 4 semanas + gentamicina por 2 semanas – esquema de escolha, exceto nas situações anteriores e em caso de abscesso intra ou extracardíaco
- Vancomicina – 4 semanas – quando houver contraindicação à penicilina ou ceftriaxona

Estreptococos do grupo Viridans e *S. bovis* moderadamente resistentes à penicilina:
- Penicilina G cristalina ou ceftriaxona por 4 semanas + vancomicina por 2 semanas
- Vancomicina – 4 semanas – quando houver contraindicação à penicilina ou ceftriaxona

Estafilococos meticilina-sensíveis:
- Oxacilina por 6 semanas + gentamicina 3 a 5 dias
- Vancomicina – 6 semanas – quando houver contraindicação à penicilina

Estafilococos meticilina-resistentes: vancomicina – 6 semanas

Enterococos:
- Penicilina G cristalina 4-6 semanas + gentamicina 4 semanas
- Vancomicina 4-6 semanas + gentamicina 4 semanas – quando houver contraindicação à penicilina

HACEK: ceftriaxona ou ampicilina ou ciprofloxacino – 4 semanas

Quadro 12. Prótese valvar – qual é o agente isolado?

Estreptococos do grupo Viridans e *S. bovis*:
- Penicilina G cristalina ou ceftriaxona por 6 semanas + gentamicina por 2
- Vancomicina – 6 semanas – quando houver contraindicação à penicilina ou ceftriaxona

Estreptococos do grupo Viridans e *S. bovis* moderadamente resistentes à penicilina:
- Penicilina G cristalina ou ceftriaxona por 6 semanas + gentamicina por 6 semanas
- Vancomicina – 6 semanas – quando houver contraindicação à penicilina ou ceftriaxona

Estafilococos meticilina-sensíveis:
- Oxacilina por 6 semanas + rifampicina por 6 semanas + gentamicina 2 semanas
- Vancomicina – 6 semanas – quando houver contraindicação à penicilina

Estafilococos meticilina-resistentes: vancomicina – 6 semanas + rifampicina 6 semanas + gentamicina 2 semanas.

Enterococos:
- Penicilina G cristalina 4-6 semanas + gentamicina 4 semanas
- Vancomicina 4-6 semanas + gentamicina 4 semanas – quando houver contraindicação à penicilina

HACEK: ceftriaxona ou ampicilina ou ciprofloxacino – 4 semanas

Terapêutica cirúrgica – complicações

O tratamento cirúrgico na endocardite deverá ocorrer se houver um ou mais dos seguintes fatores:

- Insuficiência cardíaca refratária.
- Falha do tratamento etiológico.

- Abscesso de anel.
- Endocardite em prótese precoce.
- EI por fungo.
- Embolização recorrente apesar do tratamento antibiótico.

Algumas situações apresentam risco substancial, como idosos, germes mais virulentos, sobretudo estafilococos, IC refratária, má resposta à antibioticoterapia e posição aórtica.

- Insuficiência cardíaca: o pior fator de prognóstico na EI é a IC refratária elevando a mortalidade em torno de 50%. Deve-se quase sempre à rotura ou à deiscência parcial de prótese e é mais comum em posição aórtica. A substituição da valva afetada, ainda que envolva risco de contaminação, melhora o prognóstico e será realizada tão rapidamente quanto possível.
- Falha do tratamento clínico – deve ser considerada em todo paciente com febre persistente, acima de 10 dias, apesar de antibioticoterapia adequada ou nos quais haja evidências de toxemia, IC ou doença renal ou extensão da infecção para região perianular.
- Abscesso perianular: a extensão da infecção além do anel valvar é mais comum em portadores de prótese aórtica, sendo reconhecida por bloqueios atrioventriculares de graus variados ao ECG ou novo sopro, sugestivo de comunicação intracardíaca. O ECO transesofágico aumentou o reconhecimento da extensão perianular permitindo intervenção cirúrgica mais precoce, evitando destruição do esqueleto fibroso cardíaco, incluindo a região septal e sistema de condução, com melhora no prognóstico.
- Episódios embólicos – ocorrem em 20 a 50% dos casos de endocardite, a maioria assintomática. O risco aumenta na presença de grandes vegetações (acima de 10 mm), ou aumento na vigência de antibioticoterapia adequada, sobretudo em portadores de endocardite por fungos, estafilococos e grupo HACEK. A maior parte aparece até duas semanas do início da antibioticoterapia e atinge o sistema nervoso central (SNC) em cerca de 65% das vezes, sobretudo (90%) para a artéria cerebral média, embora possa atingir coronárias, baço, pulmão, intestino e extremidades. Embolia para SNC é especialmente grave: dificulta não somente o tratamento clínico, mas à troca valvar, devido à necessidade de heparinização durante a circulação extracorpórea, com piora significativa do prognóstico. Algumas vezes, a embolia pode atingir os *vasa vasorum*, com infecção local, reação inflamatória e enfraquecimento da parede do vaso resultando em fenômeno conhecido como aneurisma micótico, de alto risco na EI, sobretudo se atingir artérias do SNC e houver rotura. A instituição da terapêutica é benéfica para regressão do aneurisma, embora a rotura possa ocorrer meses após o término do tratamento. Acompanhamento é realizado com arteriografia cerebral ou angioressonância magnética seriada, na tentativa de identificação de casos com eminência de rotura, embora a opção pela correção cirúrgica seja difícil e decidida em conjunto com equipe de neurocirurgia. Os episódios embólicos podem ser revelados somente na necropsia; outras vezes pode ocorrer infarto do miocárdio, pulmonar, renal, trombose mesentérica ou isquemia e até perda de membros de acordo com a região atingida. Em outras situações pode haver colonização de bactérias e formação de abscessos. Nesta situação, o baço é especialmente atingido, podendo ser difícil a diferenciação entre o abscesso e o infarto. Persistência de febre, toxemia e bacteremia recorrente obriga à procura de novos focos de infecção incluindo o abscesso esplênico. A avaliação complementar é realizada inicialmente por ultrassonografia e tomografia computadorizada ou ressonância magnética em casos de dúvida diagnóstica. Confirmado o abscesso, o tratamento consiste em esplenectomia ou drenagem percutânea em pacientes sem condições cirúrgicas, antes de possível cirurgia cardíaca, já que aumenta o risco de infecção intraoperatória. O tratamento cirúrgico será considerado na presença de duas ou mais embolias após o início da antibioticoterapia[5].

Profilaxia para endocardite infecciosa

Há mais de seis décadas estudam-se esquemas de profilaxia com antibiótico em periprocedimentos que cursem com bacteremia em subgrupos de pacientes de risco para evolução com EI. As evidências científicas são limitadas e divergentes. Indubitavelmente a maior profilaxia para EI são os cuidados de assepsia e antissepsia em procedimentos e manutenção de boa saúde bucal. As diretrizes norte-americanas e europeias não recomendam profilaxia para EI de rotina. No entanto, pela característica da população brasileira e experiência de centros de referência, a Diretriz Brasileira e Interamericana de Valvopatias de 2011 manteve recomendações para profilaxia, a despeito de recomendações internacionais. Em 2014, já houve relatos de aumento da incidência de EI em países que adotaram a não profilaxia periprocedimentos. A Tabela 15 e o Quadro 13 mostram as recomendações da Diretriz Brasileira para profilaxia para EI[5].

Quadro 13. Recomendação para profilaxia para endocardite infecciosa (EI)

Indicação	Grau de recomendação
Pacientes com risco elevado para EI grave (prótese, cardiopatia congênita corrigida com material protético, cardiopatia congênita cianogênica, valvopatia em coração transplantado e EI prévia) submetidos a procedimentos odontológicos de alta probabilidade de bacteremia (manipulação de tecido gengival, periodontal ou perfuração de mucosa oral)	I
Pacientes portadores de valvopatia ou cardiopatia congênita que não de risco para EI grave submetidos a procedimentos odontológicos de alta probabilidade de bacteremia	IIa

(continua)

Quadro 13. Recomendação para profilaxia para EI *(continuação)*

Indicação	Grau de recomendação
Pacientes com risco elevado para EI grave submetidos a procedimentos genitourinários e gastrointestinais associados à lesão de mucosa	IIa
Pacientes com risco elevado para EI grave submetidos a procedimentos esofágicos ou do trato respiratório associado à lesão de mucosa	IIa
Pacientes portadores de valvopatia ou cardiopatia congênita que não de risco para EI grave submetidos a procedimentos odontológicos sem risco de bacteremia significativa	IIb
Pacientes portadores de valvopatia ou cardiopatia congênita que não de risco para EI grave submetidos a procedimentos genitourinários e gastrointestinais associados à lesão de mucosa	IIb
Pacientes portadores de valvopatia ou cardiopatia congênita que não de risco para EI grave submetidos a procedimentos esofágicos ou do trato respiratório associado à lesão de mucosa	IIb
Pacientes portadores de comunicação interatrial isolada, comunicação interventricular ou persistência do canal arterial corrigidos, PVMi sem regurgitação, revascularização do miocárdio, *stent*, marca-passo, cardiodesfibrilador implantável, Kawasaki, febre reumática sem valvopatia a serem submetidos a procedimentos odontológicos, genitourinários, gastrointestinais, esofágicos ou de trato respiratório	III
Pacientes submetidos a procedimentos sem risco de bacteremia	III

Tabela 15. Antimicrobianos para profilaxia para endocardite infecciosa

Procedimentos odontológicos e acima do diafragma			
Medicação	**Via de administração**	**Dose na criança**	**Dose no adulto**
Amoxicilina	Oral	50 mg/kg, 60 min antes do procedimento	2 g, 60 min antes do procedimento
Ampicilina	Endovenosa	50 mg/kg, 30 min antes do procedimento	2 g, 30 min antes do procedimento
Clindamicina (alérgicos à penicilina)	Via oral ou endovenosa	20 mg/kg, 60 min antes do procedimento	600 mg, 60 min antes do procedimento
Procedimentos gastrointestinais abaixo do diafragma e genitourinários			
Ampicilina + gentamicina	Endovenosa	50 mg/kg, 30 min antes do procedimento	2 g, 30 min antes do procedimento
		1,5 mg/kg, 30 min antes do procedimento	1,5 mg/kg, 30 min antes do procedimento
Vancomicina (alérgicos à penicilina + gentamicina	Endovenosa	20 mg/kg, 30 min antes do procedimento	1 g, 30 min antes do procedimento
		1,5 mg/kg, 30 min antes do procedimento	1,5 mg/kg, 30 min antes do procedimento

Referências bibliográficas

1. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, Leon Jr AC, Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 Guidelines for de Management of Patients With Valvular Heart Disease. J Am Coll Cardiol. 2006;3:e1-148.
2. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2007;28:230-68.
3. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al.; ACC/AHATask Force Members. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014;129(23):2440-92.
4. Sampaio RO, Grimberg M. Doença Valvar. Barueri: Manole, 2006. pp.349-53.
5. Tarasoutchi F, Montera MW, Grinberg M, Barbosa MR, Piñeiro DJ, Sánchez CRM, et al. Diretriz Brasileira de Valvopatias – SBC 2011/I Diretriz Interamericana de Valvopatias – SIAC 2011. Arq Bras Cardiol. 2011;97(5 Suppl 1):1-67.
6. Grinberg M, Mathias W Jr. Narcissus and the echocardiographist. Arq Bras Cardiol. 2008;91(1):e9-11.
7. Prendergast BD, Banning AP, Hall RJ. Valvular heart disease: recommendations for investigation and management. Summary of guidelines produced by a working group of the British Cardiac Society and the Research Unit of the Royal College of Physicians. J R Coll Physicians Lond. 1996;30:309-15.
8. Classen M, Dierkesmann R, Heimpel H, Kalden JR, Koch KM, Meyer J, et al., editors. Rationale Diagnostik und Therapie in der inneren Medizin. Ein Beitrag zur Qualitatssicherung in Klinik und Praxis. Munchen: Urban und Fischer; 1999.
9. Azpitarte J, Alonso AM, Garcia Gallego F, Gonzalez Santos JM, Pare C, Tello A. Guias de practica clinica de la Sociedad Espanola de Cardiologia en valvulopatias. Rev Esp Cardiol. 2000;53:1209-78.
10. Tribouilloy C, De Gevigney G, Acar C, Chassignolle JF, Cormier B, Habib G, et al. Recommandations de la Societe Francaise de Cardiologie concernant la prise en charge des valvulopathies acquises et des dysfonctions de prothese valvulaire. Indications operatoires et interventionnelles. Arch Mal Cœur Vaisseaux. 2005;98(2 Suppl.):5-61.
11. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on valvular heart disease. Eur Heart J. 2003;24:1231-43.
12. Accorsi TAD, Machado FP, Grinberg M. Semiologia cardiovascular. In: Martins MA, Carrilho FJ, Alves VAF, Castilho EA, Cerri GG, Wen CL, organizers. Clínica Médica. Barueri: Manole, 2009. v.2,pp.9-44.
13. Braunwald E, Perloff JK. Physical examination of the heart and circulation. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. Braunwald's Heart. Saunders, 2011.
14. Avakian SD. Estenose aórtica. In: Doença Valvar. Grinberg M, Sampaio RO, editors. Barueri, SP: Manole, 2006.
15. Carabello, BA. Aortic stenosis. Lancet. 2009;373:956-66.
16. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study. N Engl J Med. 1990;322:1561-6.
17. Gaasch WH, Zile MR, Hoshino PK, Weinberg EO, Rhodes DR, Apstein CS. Tolerance of the hypertrophic heart to ischemia: studies in compensated and failing dog hearts with pressure overload hypertrophy. Circulation. 1990;81:1644-53.

18. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aorticstenosis. Circulation. 2004;109:2303-8.
19. Lim P, Monin JL, Monchi M, Garot J, Pasquet A, Hittinger L, et al. Predictors of outcome in patients with severe aortic stenosis and normal left ventricular function: roleof B-type natriuretic peptide. Eur Heart J. 2004;25:2048-53.
20. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcifi c aortic stenosis. N Engl J Med 2005; 352: 2389-97.
21. Khot UN, Novaro GM, Popovic ZB, et al. Nitroprusside in critically ill patients with left ventricular dysfunction and aortic stenosis. N Engl J Med 2005; 348: 1756-63.
22. Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW, et al. Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty: insights into prognosis of valvular aortic stenosis. Circulation 1994; 89: 642-50.
23. Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL, et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (The Framingham Heart Study). Am J Cardiol. 1999;83:897-902.
24. Enriquez-Sarano M, Tajik J. Aortic regurgitation. N Engl J Med. 2004;351:1539-46.
25. Bekeredjian R, Grayburn PA. Aortic regurgitation. Circulation. 2005;112:125-34.
26. Gaasch WH, Sundaram M, Meyer TE. Managing asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation. Chest. 1997;111:1702-9.
27. Bekeredjian, R, Grayburn, PA. Valvular heart disease: aortic regurgitation. Circulation. 2005;112(1):125-34.
28. Jones EC, Devereux RB, Roman MJ, Liu JE, Fishman D, Lee ET, et al. Prevalence and correlates of mitral regurgitation in a population-based sample (the Strong Heart Study). Am J Cardiol. 2001;87(3):298-304.
29. Otto CM. Clinical practice. Evaluation and management of chronic mitral regurgitation. N Engl J Med. 2001;345(10):740-6.
30. Gaasch WH, Meyer TE. Left ventricular response to mitral regurgitation: implications for management. Circulation. 2008;118(22):2298-303.
31. Reed D, Abbott RD, Smucker ML, Kaul S. Prediction of outcome after mitral valve replacement in patients with symptomatic chronic mitral regurgitation. The importance of left atrial size. Circulation. 1991;84(1):23-34.
32. Rosenhek R, Rader F, Klaar U, et al. Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation. Circulation. 2006;113(18):2238-44.

Febre Reumática: Visão da Cardiologia

Guilherme Sobreira Spina
Flávio Tarasoutchi

SUMÁRIO

Epidemiologia e importância

A prevalência de febre reumática (FR) e da cardiopatia reumática crônica em uma determinada comunidade é reflexo do nível de cuidados preventivos primários. Em muitos países desenvolvidos, a doença tornou-se rara, enquanto nos países em desenvolvimento, como o Brasil, a cardiopatia reumática crônica permanece sendo a maior causa de doença cardíaca entre crianças e adultos jovens.

A FR se caracteriza pelo impacto de sua forma aguda e de suas sequelas valvares reumáticas, que, no entanto, não são capazes de revelar o real impacto da FR. Os dados sobre cirurgias cardíacas relacionadas à valvopatia reumática demonstram a atividade da doença nas últimas décadas: do surto reumático inicial até sequelas valvares graves podem se passar de uma a três décadas. Um paciente que necessite de cirurgia cardíaca hoje reflete um surto agudo de FR 20 ou 30 anos atrás, que, muito provavelmente, não foi diagnosticado corretamente ou foi assintomático.

Os números relativos a internações por FR aguda revelam que cerca de 2 a 3% dos pacientes necessitam de internação: a maioria pode ser mantida em tratamento domiciliar, com acompanhamento e cuidado ambulatorial frequente. Portanto, números de internações decorrentes de FR representam apenas 3% do total de pacientes com FR aguda. Existe uma multidão de pacientes com FR aguda, assintomática ou não diagnosticada, que só procurará assistência médica depois de uma ou duas décadas, quando iniciarem os sintomas de insuficiência cardíaca decorrentes de suas valvopatias. Além disso, apenas cerca de 3% dos indivíduos são predispostos a desenvolver FR após episódio de amidalite estreptocócica. Ou seja, dos 188 milhões de habitantes no Brasil (segundo o IBGE), aproximadamente 5.640.000 têm risco de desenvolver febre reumática após amidalite esteptocócica. Se cerca de 2.500 pacientes são internados ao ano com diagnóstico de FR[2], e estes perfazem 2% da população de pacientes com FR aguda, estima-se que 125.000 pacientes no Brasil tenham FR aguda todos os anos.

Em geral, 30% dos pacientes com FR aguda apresentam acometimento cardíaco (37.500/ano, aproximadamente). Se destes 30% desenvolvem sequelas valvares graves, um total de pelo menos 11.200 pacientes/ano desenvolvem sequela grave decorrente de FR, irão necessitar de cirurgia cardíaca e em 10 a 30 anos. Portanto, no futuro, as sequelas reumáticas ainda serão frequentes, dificilmente desaparecendo da prática médica nesse século.

Estatísticas internacionais indicam que o Brasil ainda é um dos países com maior incidência de FR. Os dados que embasam essas estatísticas são resultado de pequenos levantamentos em estados do Sul e Sudeste, e, portanto, a real incidência deve ser ainda maior. Esse é um valor extremamente elevado, considerando que entre as doenças cardiológicas, esta, certamente, é a mais facilmente prevenível[2].

O estreptococo

A correlação entre FR aguda e amidalites estreptocócicas foi postulada no início do século. O estreptococo do grupo A, ou *Streptococcus pyogenes*, contém, na camada mais externa, as proteínas M, T e R e o ácido lipotecoico, responsável pela adesão da bactéria à fibronectina do epitélio da orofaringe, iniciando, assim, a colonização bacteriana. As camadas média e interna são formadas por açúcares e mantêm a rigidez e a forma da bactéria.

A proteína M é a proteína mais imunogênica do estreptococo e tem propriedades antifagocitárias, sendo semelhante às proteínas do tecido humano, como miosina cardíaca, tropomiosina, queratina, vimentina e laminina[3].

A resposta imune na doença reumática

A existência de processo autoimune na FR foi postulada após a observação de que as lesões no coração estavam associadas a anticorpos que reconheciam o tecido cardíaco. Kaplan confirmou, experimentalmente, que os antissoros obtidos reconheciam tanto o tecido cardíaco, quanto o estreptococo[5].

O mecanismo atualmente postulado para o desenvolvimento da FR envolve o mimetismo molecular entre proteínas do hospedeiro e do estreptococo. Anticorpos do hospedeiro dirigidos contra antígenos estreptocócicos também reconhecem as estruturas do hospedeiro, iniciando o processo de autoimunidade. Assim como acontece o reconhecimento cruzado humoral, há uma reação cruzada celular, com linfócitos T ativados com epítopos estreptocócicos passando a reconhecer epítopos próprios, causando uma agressão celular a tecidos próprios. Essa resposta celular parece ser especialmente importante em pacientes que desenvolvem cardite grave. O papel dos anticorpos na FR parece ser mais significativo durante a fase inicial da FR, causando, entre outros quadros, artrite em decorrência de depósito de imunocomplexos nas articulações. Assim, as manifestações de artrite e coreia de Sydenham da FR estariam mais envolvidas com a resposta humoral, enquanto a cardite grave estaria relacionada à resposta celular.

Na cardite reumática, não está claro o papel da resposta humoral, sendo possível a ocorrência de alguma forma de lesão na fase aguda da doença. Estudos histológicos de pacientes com doença reumática cardíaca (DRC) mostraram células plasmáticas cercadas por linfócitos T CD4$^+$, próximos a fibroblastos, sugerindo interação entre a célula plasmática (linfócito B) e o linfócito T[6]. Os nódulos de Aschoff, considerados patognomônicos da doença, são compostos por agregados de células semelhantes a macrófagos e monócitos, que exercem a função de células apresentadoras de antígeno para as células T[7]. Dessa forma, além da reação cruzada inicial, há uma apresentação continuada de antígenos no local da lesão, contribuindo para uma amplificação da resposta imune e ativação de maior número de clones autorreativos de linfócitos T. A presença de linfócitos T CD4+ foi demonstrada em grande quantidade em pacientes com DRC, o que sugere um papel direto dessas células na patogenia da doença[8]. A ativação de linfócitos CD4+ leva a processo de autoagressão.

Além dos mecanismos descritos, a produção de citocinas influencia de forma decisiva a resposta imune nos pacientes com FR. A análise do perfil de citocinas no tecido cardíaco de pacientes com doença reumática cardíaca grave mostrou predomínio de células mononucleares secretoras de TNF-alfa e IFN-gama (padrão Th1). Postula-se que a produção de citocinas também estimularia a resposta imune humoral (resposta Th2), causando um quadro clínico com coreia e artrite e a resposta celular (Th1) causa quadros de cardite grave e sequela valvar. Essa diferença de resposta também é vista na clínica, pois apenas 5% dos pacientes com cardite grave cursaram com coreia, enquanto, entre pacientes com cardite leve, 65% tiveram coreia de Sydenham[9,10]. Baseados no conjunto desses dados, a Figura 2 ilustra o processo infeccioso pelo *S. pyogenes*, responsável pelo desenvolvimento de doença reumática nos indivíduos suscetíveis.

Diagnóstico

A febre reumática é doença autoimune sistêmica, e inclui manifestações neurológicas, cardiovasculares, osteoarticulares e cutâneas. Essas manifestações foram agrupadas por Jones em critérios maiores e menores para o diagnóstico da doença reumática em sua fase aguda, e o diagnóstico seria feito se estivessem presentes dois critérios maiores ou um critério maior e dois critérios meno-

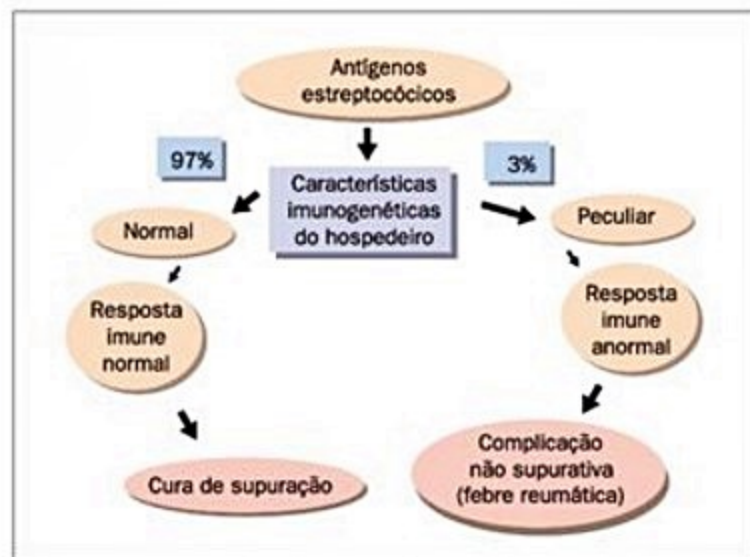



Figura 1. Suscetibilidade populacional à febre reumática.

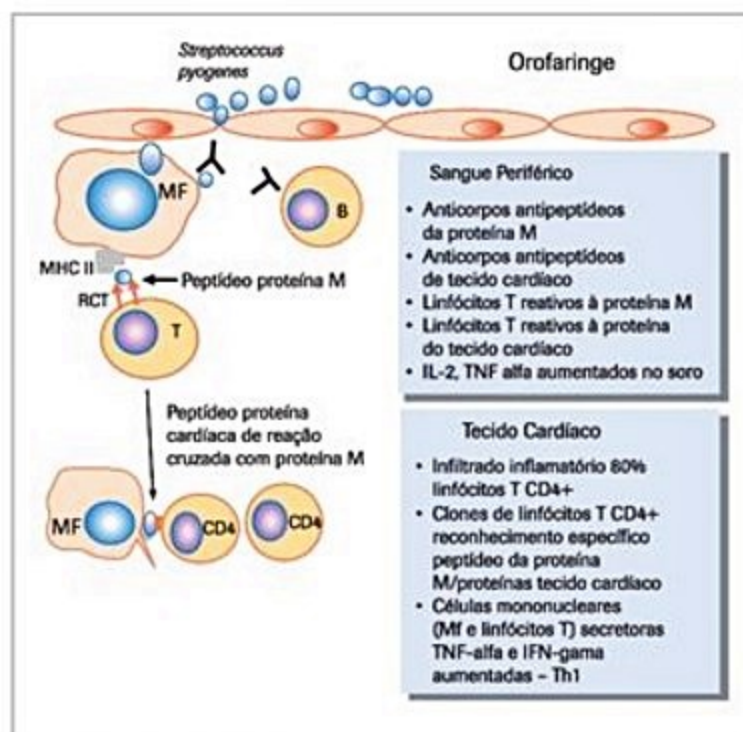



Figura 2. Representação da reação cruzada mediada por células entre antígenos estreptocócicos na orofaringe e no coração.

res de FR. Entretanto, mesmo essa classificação pressupõe exceções, como é o caso da coreia de Sydenham, que isoladamente faz o diagnóstico de FR. Na prática, raramente os critérios de Jones são aplicáveis, principalmente porque visam o diagnóstico de FR aguda e a maioria dos pacientes procura atenção médica na fase crônica da doença.

Até hoje não há um exame laboratorial ou por imagem que permita um diagnóstico seguro de FR. Esse diagnóstico, ainda hoje, é baseado no quadro clínico e exame físico detalhado e com o auxílio de exames laboratoriais inespecíficos que, quando associados com a clínica, permitem o diagnóstico da FR na maior parte dos casos, demonstrando a importância de uma boa história clínica e do exame físico cuidadoso.

O diagnóstico da FR é mais fácil na fase aguda, quando os muitos sinais clínicos e laboratoriais estão presentes na maioria dos pacientes. Nessa fase, é importante restringir o uso indiscriminado e precoce de anti-inflamatórios não humorais.

Diagnósticos retrospectivos de FR podem ser extremamente difíceis, sobretudo se o quadro clinico foi de artrite pura, com pouca ou nenhuma sequela cardíaca. Em paciente sem qualquer história de FR, mas com sequelas cardíacas características de FR, como uma estenose mitral ou uma lesão mitroaórtica, pode-se fazer o diagnóstico presumido de FR com razoável segurança, podendo, inclusive, indicar profilaxia secundária em pacientes com sequelas cardíacas muito características de FR.

A coreia é exceção na FR, podendo ser facilmente diagnosticada, tanto na fase aguda, quanto retrospectivamente, pelo seu quadro clínico bastante característico e também por ser uma doença estigmatizante, que raramente passa despercebida, levando sempre o paciente a procurar atenção médica.

É importante notar que, em qualquer população, apenas 3 a 4% dos pacientes com amidalite estreptocócica podem desenvolver um surto agudo de FR. Dessa forma, para desenvolver FR, o indivíduo tem que, além de ter uma amidalite não tratada, possuir um substrato genético favorável ao desenvolvimento da FR. Sendo assim, para o diagnóstico da FR não basta demonstrar que o paciente apresentou amidalite estreptocócica; é necessário comprovar as reações não supurativas subsequentes que caracterizam a FR.

Recentemente a World Heart Federation propôs os critérios a seguir para o diagnóstico ecocardiográfico da FR[32] (Quadro 1). Embora esses critérios ainda necessitem de validação clínica, estão sendo usados em levantamentos epidemiológicos sobre prevalência de FR em diversos países.

Quadro 1. Critérios ecocardiográficos para o diagnóstico de cardiopatia reumática segundo World Heart Federation[32]

Critérios diagnósticos ecocardiográficos para indivíduos ≤ 20 anos de idade
Cardiopatia reumática definitiva (presença de qualquer subcategoria A, B, C ou D): A) Insuficiência mitral patológica e pelo menos a descrição de duas alterações morfológicas da valva mitral B) Gradiente transvalvar mitral médio ≥ 4 mmHg e pelo menos a descrição de duas alterações morfológicas da valva mitral* C) Insuficiência aórtica patológica e pelo menos a descrição de duas alterações morfológicas da valva aórtica† D) Características ecocardiográficas de possível lesão reumática de ambas as valvas mitral e aórtica‡
Cardiopatia reumática possível (presença de qualquer subcategoria A, B ou C):
A) Pelo menos a descrição de duas alterações morfológicas da valva mitral sem estenose ou insuficiência mitral patológica B) Insuficiência mitral patológica C) Insuficiência aórtica patológica
Critérios ecocardiográficos normais (todas as subcategorias A, B, C e D):
A) Insuficiência mitral que não preenche todos os quatros critérios do ecocardiograma Doppler (insuficiência mitral fisiológica) B) Insuficiência aórtica que não preenche todos os quatros critérios do ecocardiograma Doppler (insuficiência aórtica fisiológica) C) Isolada alteração morfológica característica de cardiopatia reumática da valva mitral (p. ex., espessamento dos folhetos), sem qualquer associação com estenose ou insuficiência patológica D) Isolada alteração morfológica característica de cardiopatia reumática da valva aórtica (p. ex., espessamento dos folhetos), sem qualquer associação com estenose ou insuficiência patológica
Critérios diagnósticos ecocardiográficos para indivíduos > 20 anos de idade
Cardiopatia reumática definitiva (presença de qualquer subcategoria A, B, C ou D):
A) Insuficiência mitral patológica e pelo menos duas características de cardiopatia reumática da valva mitral B) Gradiente transvalvar mitral médio ≥ 4 mmHg e pelo menos a descrição de duas alterações morfológicas da valva mitral* C) Insuficiência aórtica patológica e pelo menos duas características de cardiopatia reumática da valva aórtica, somente em indivíduos > 35 de idade† D) Insuficiência aórtica patológica e pelo menos duas características de cardiopatia reumática da valva mitral

* Anomalias congênitas da valva mitral devem ser excluídas. Obstrução ao fluxo por conta da calcificação não reumática do anel mitral deve ser excluída em adultos.
† valva aórtica bicúspide, dilatação da raiz da aorta e hipertensão arterial devem ser excluídos.
‡ Combinação de insuficiência mitral com insuficiência aórtica em regiões de alta prevalência e na ausência doença cardíaca congênita.

Antiestreptolisina O (ASLO)

Um erro comum no diagnóstico da FR é a supervalorização dos níveis de antiestreptolisina O (ASLO). Altos níveis desse anticorpo são um marcador de contato com estreptococos beta-hemolíticos, mas não são altamente sugestivos de FR. Em um paciente com elevados títulos de ASLO, há 97% de chance de que ele não apresente FR, sendo incapaz de desenvolvê-la por não possuir substrato imunogenético favorável.

De acordo com os critérios de Jones, a comprovação de que houve infecção estreptocócica é importante somente após ser diagnosticado um quadro clínico bastante sugestivo de FR. A procura de algum quadro clínico de FR após a obtenção de um título elevado de ASLO no sangue é equivocada, já que infecções estreptocócicas são bastante comuns, sobretudo na faixa etária de ocorrência da

Quadro 2. Critérios para insuficiência patológica e características morfológicas de cardiopatia reumática segundo World Heart Federation[32]

Critérios ecocardiográficos para insuficiência patológica (todos os quatro critérios ao Doppler devem estar presentes)	
Insuficiência mitral patológica	Insuficiência aórtica patológica
■ Detectado em dois cortes	■ Detectado em dois cortes
■ Comprimento do jato ≥ 2 cm em pelo menos um corte	■ Comprimento do jato ≥ 1 cm em pelo menos um corte
■ Pico da velocidade do fluxo ≥ 3 m/s em um envelope completo	■ Pico da velocidade do fluxo ≥ 3 m/s medido no início da diástole
■ Fluxo da insuficiência pansistólico em pelo menos 1 envelope	■ Fluxo da insuficiência pandiastólico em pelo menos 1 envelope
Características morfológicas de cardiopatia reumática	
Características da valva mitral	Características da valva aórtica
■ Espessamento do folheto anterior[*] ≥ 3 mm[†]	■ Espessamento focal ou irregular dos folhetos[¶]
■ Espessamento das cordas	■ Defeito da coaptação dos folhetos
■ Redução da mobilidade dos folhetos[‡]	■ Redução da mobilidade dos folhetos
■ Movimentação sistólica excessiva da ponta dos folhetos	■ Prolapso dos folhetos

Considerações importantes
[*] O espessamento do folheto anterior deve ser medido na diástole, na máxima excursão.
[†] O espessamento do folheto anterior é dependente da idade: ≥ 3 mm para indivíduos ≤ 20 anos; ≥ 4 mm para indivíduos entre 21 e 40 anos; ≥ 5 mm para indivíduos > 40 anos de idade.
[‡] A redução da mobilidade dos folhetos anterior ou posterior é consequência do encurtamento ou fusão das cordas, fusão das comissuras ou espessamento dos folhetos.
A movimentação sistólica excessiva da ponta dos folhetos é resultado da redundância das cordas primárias. As bordas dos folhetos deslocam-se para o átrio esquerdo, há coaptação anormal e, consequentemente, insuficiência. Essa movimentação sistólica excessiva não deverá preencher critérios para o diagnóstico de prolapso (considerada outra patologia) e só se aplica para pacientes < 35 anos de idade.
[¶] No corte paraesternal transversal, o fechamento dos folhetos coronariano direito com o não coronariano aparece como linha hiperrefrigente, que é considerada normal.

FR (altos títulos de ASLO são frequentemente encontrados em escolares, sem qualquer significado clínico). Por fim, o ASLO não é exame de atividade inflamatória, como são o VHS ou a proteína C-reativa e, assim, não serve como marcador de atividade da FR, devendo ser solicitado apenas uma vez e sendo considerado inadequado como parâmetro de acompanhamento de pacientes com FR.

Nota importante sobre os critérios de Jones

Os critérios de Jones foram criados para o diagnóstico da FR aguda. Atualmente, 90% dos pacientes com FR não apresentam uma fase aguda sintomática e os pacientes são diagnosticados tardiamente por sequelas valvares características. Dessa forma, os critérios de Jones não são adequados para o diagnóstico de 90% dos pacientes com FR. Não existem critérios para se fazer diagnóstico de FR na fase crônica da doença (embora já tenham sido propostos, não há consenso sobre critérios ecocardiográficos definitivos para o diagnóstico da doença atualmente).

Apesar da pouca utilidade clínica dos critérios de Jones, não há perspectiva de que sejam modificados, pois são critérios da American Heart Association e como a incidência é baixa nos Estados Unidos, a FR é desconhecida pela maioria dos médicos americanos. É muito difícil modificar critérios cinquentenários, principalmente se não há experiência clínica pessoal, portanto é pouco provável que os critérios de Jones sejam modificados no curto prazo. Assim, é imperativo que sejam desenvolvidos critérios internacionais para o diagnóstico da FR, baseados na experiência de países com alta incidência da doença.

Quadro 3. Critérios de Jones para o diagnóstico de febre reumática

Critérios maiores	**Critérios menores**
Cardite	Artralgia
Artrite	Febre
Coreia	Aumento do intervalo PR
Eritema marginatum	Alterações laboratoriais – aumento de provas de atividade inflamatória
Nódulos subcutâneos	História de surto de FR prévio
Evidência de estreptococcia anterior (aumento nos títulos de ALSO, escarlatina recente)	

Resposta imune e quadro clínico

Clinicamente, a resposta humoral (Th2) tem maior influência sobre os sinais e sintomas clínicos. Os sintomas mais frequentes da doença reumática, artrite e coreia de Sydenham, são manifestações predominantemente humorais. Em geral, essas manifestações permitem o diagnóstico precoce da doença reumática, o que faz com que o prognóstico do paciente em longo prazo seja bom, já que pela natureza da resposta humoral, esses pacientes frequentemente têm lesões cardíacas leves, que não tendem a progredir se for realizada profilaxia secundária adequada.

Já a resposta celular se traduz em um quadro clínico de difícil diagnóstico, já que a maioria dos pacientes não apresenta manifestações clínicas da cardite aguda e os nódulos subcutâneos, outra manifestação de resposta celular, são raros. Muitos pacientes que possuem resposta predominantemente celular (Th1) apresentam quadros clínicos frustros, e sem diagnóstico, há maior probabilidade de novos surtos de doença reumática, já que o paciente não usado de profilaxia secundária. Assim, além do paciente ter um pior prognóstico em termos de sequela valvar, tanto pela natureza da resposta celular quanto pelo fato de ter um diagnóstico mais difícil, ele permanece mais tempo sem profilaxia secundária. Por esse motivo, não é incomum encontrarmos pacientes adultos jovens com lesões cardíacas reumáticas graves e sem história clínica compatível de doença reumática.

Assim teríamos dois tipos básicos de manifestações da DR, uma predominantemente humoral, com manifesta-

ções como artrite e coreia e uma predominantemente celular, de diagnóstico mais difícil, que cursa com cardite e, mais raramente, nódulos subcutâneos. Vale ressaltar que, frequentemente, observam-se os dois tipos de resposta no mesmo paciente, havendo concomitantemente manifestações humorais, como a artrite, e celulares, como a cardite.

A observação de pacientes que tiveram manifestação de coreia de Sydenham revelou que a maioria tem lesões valvares mais leves que pacientes com DR e com outras manifestações. Essa observação é favorável à teoria de que há pacientes em que a manifestação humoral é predominante e a sequela cardíaca é menor. Uma explicação alternativa para esse fato é que na maioria dos pacientes com coreia o diagnóstico de DR é precoce pela severidade das manifestações clínicas, e isso leva a um risco menor de novos surtos de DR. Além disso, como a coreia é uma manifestação extremamente desagradável e estigmatizante, pacientes que a desenvolveram geralmente têm uma aderência melhor à profilaxia secundária por temerem a recorrência da doença.

Devemos ressaltar que um paciente com uma resposta predominantemente humoral em um surto inicial pode, em um surto subsequente, desenvolver uma resposta principalmente celular. Há relatos de pacientes que desenvolveram coreia pura em surto inicial e em novo surto desenvolveram cardite grave, ou seja, tiveram um *switch* de resposta. Esse fato poderia ser explicado por:

1. Exposição a uma variante de proteína M, que inicialmente determina resposta humoral mais acentuada e, em surto seguinte, resposta predominantemente celular por conta da exposição a antígenos de resposta celular presentes em cepas estreptocócicas diferentes nos dois surtos.
2. Em decorrência da resposta imune que inicialmente pode reconhecer epítopos do estreptococo, chamados de dominantes, e que em um novo surto pela mesma cepa de estreptococo reconheceria um grande número de epítopos por um mecanismo conhecido como espalhamento de epítopos (*epitope spreading*)[11], que direcionaria a resposta para o tipo Th1 (celular).

Assim, independentemente da manifestação clínica do surto, é importantíssimo que o paciente tenha boa aderência à profilaxia secundária. Um paciente que tem cardite leve pode, em novo surto de DR, desenvolver lesões cardíacas importantes.

Quadro clínico

Cardite

A cardite é a mais grave das manifestações de FR, por deixar sequelas (cardiopatia reumática crônica). No Brasil, cada vez mais pacientes têm quadros de cardite assintomáticos ou oligossintomáticos, tornando o diagnóstico da cardite aguda mais difícil. O fato de a cardite ser uma manifestação predominantemente celular faz com que possam não haver outros sintomas, como artrite e/ou coreia, manifestação predominantemente humorais, dificultando o reconhecimento da doença. Outras manifestações celulares, como os nódulos subcutâneos, podem acompanhar a cardite, e por isso são classicamente marcadores de cardite grave. O uso precoce de anti-inflamatórios não hormonais também pode dificultar o reconhecimento da cardite reumática, impedindo seu reconhecimento e tratamento adequados.

A cardite reumática pode ser classificada clinicamente em três tipos básicos que serão explicados a seguir.

Forma aguda clássica

É a forma mais rara de acometimento cardíaco da FR, afetando aproximadamente 1 a 3% dos pacientes com diagnóstico de FR com acometimento cardíaco. Tipicamente, o paciente apresenta, entre 2 e 4 semanas após uma amidalite estreptocócica, um quadro de insuficiência cardíaca de rápida evolução. Geralmente são pacientes jovens, sem sintomas prévios de dispneia a esforços, que desenvolvem quadro agudo de insuficiência cardíaca motivando-os a procurar assistência médica.

Os sinais e sintomas clássicos estão presentes nesse paciente: taquicardia, aparecimento de sopros novos de regurgitação, como insuficiência mitral, insuficiência aórtica ou o sopro de Carrey-Coombs, acompanhado de aumento na área cardíaca à radiografia de tórax. O eletrocardiograma pode revelar bloqueio atrioventricular do primeiro grau e o exame ecocardiográfico mostra, frequentemente, dilatação de câmaras cardíacas, com função miocárdica no limite inferior, derrame pericárdico e espessamento pericárdico (em exames de qualidade técnica excelente, pode ser possível visualizar as verrucosidades reumáticas em borda livre das valvas). As provas de atividade inflamatória, como alfa-1 glicoproteína ácida, fração alfa-2 da eletroforese de proteínas, proteína C-reativa e velocidade de hemossedimentação encontram-se bastante elevadas.

Em geral esses pacientes necessitam de internação, tratamento intensivo da insuficiência cardíaca e corticoterapia em altas doses, inicialmente com 1 a 2 mg/kg de prednisona. Em casos graves refratários pode ser necessária pulsoterapia com 1 mg/kg de metil-prednisolona.

Um subtipo dessa forma clássica é a cardite reumática fatal, na qual a disfunção miocárdica secundária a inflamação, em conjunto com a disfunção valvar, pode ser tão intensa que leva a choque cardiogênico refratário e a óbito.

Esses pacientes provavelmente apresentam a forma mais conhecida da resposta imune, com mobilização de grande número de clones autorreativos, ativados rapidamente após a exposição ao antígeno estreptocócico. Há participação importante de inflamação miocárdica, gerando miocardite e sintomas de insuficiência cardíaca. A inflamação em tecido miocárdico é tão importante como no tecido valvar, e, quando resolvida a atividade inflamatória, persiste atividade inflamatória de baixo grau no tecido valvar.

A persistência da inflamação de baixo grau no tecido valvar é provavelmente devida à carência de linfócitos produtores de interleucina-4 (IL-4) 40. A IL-4 tem propriedades anti-inflamatórias, de modo que é possível que

a presença de maior quantidade de clones produtores dessa citocina no miocárdio faça com que essa inflamação seja autolimitada, enquanto o processo inflamatório em tecido valvar se torna crônico e leva tardiamente às sequelas valvares.

Forma assintomática crônica do adulto

Essa é a forma mais frequente de apresentação clínica do acometimento cardíaco da FR. São em geral pacientes com mais de 20 anos, que procuram assistência médica por sintomas de insuficiência cardíaca decorrentes de sequelas valvares reumáticas. O paciente apresenta quadro insidioso de dispneia a esforços, relacionado não a processo inflamatório, mas sim a consequências hemodinâmicas das sequelas reumáticas. Nessa fase, já não apresentam sinais clínicos ou laboratoriais de atividade inflamatória (provas de atividade inflamatória são normais).

Não há benefício do uso de corticoides ou imunossupressores para esses pacientes, pois não há atividade inflamatória detectável. A descompensação cardíaca é devida às consequências hemodinâmicas das sequelas cardíacas, e não à atividade inflamatória.

A apresentação pode ser bastante tardia, sendo frequente o diagnóstico de pacientes com mais de 60 anos com sequelas reumáticas que não foram diagnosticados previamente. O diagnóstico é realizado retrospectivamente, ao verificar lesões características de FR ou pelas características anátomo-patológicas da valva, pois esses pacientes geralmente são submetidos a cirurgias para correção da valvopatia.

É interessante notar que geralmente esses pacientes não têm história clínica de FR. O surto agudo foi provavelmente assintomático ou oligossintomático, não motivando o paciente a procurar assistência médica. Assim, a cardite subclínica é extremamente frequente, podendo ocorrer em mais de 80% dos pacientes adultos com sequelas reumáticas que não apresentam história de surto agudo clássico.

Alguns autores[12] destacam a importância da cardite subclínica e postulam que deveria ser feita uma triagem populacional por meio da realização do ecocardiograma em grande número de crianças, à procura de lesões características de FR e início de profilaxia secundária.

Do ponto de vista imunológico, algumas hipóteses podem ser postuladas para o comportamento imunológico desses pacientes: provavelmente são pacientes que durante o surto agudo apresentaram inflamação de baixo grau, com pequeno número de clones autorreativos, ocasionando inflamação miocárdica e valvular de pequena monta que levaram a uma resolução espontânea da inflamação miocárdica e persistência de atividade inflamatória de baixo grau no tecido valvar. Como a inflamação é de muito baixo grau nesses pacientes, a progressão da doença valvar é lenta e insidiosa, podendo levar décadas para atingir o horizonte clínico.

Como esses pacientes não têm diagnóstico precoce de FR, e por isso não usam a profilaxia secundária, há exposição continuada aos antígenos estreptocócicos, o que, provavelmente, também contribui para a cronificação do processo.

Mesmo após décadas do surto reumático, é possível obter clones de linfócitos autorreativos de pacientes desse subgrupo quando são submetidos à cirurgia cardíaca, o que demonstra a inflamação persistente e sustentada, de baixo grau, presente nesses pacientes.

Forma de rápida evolução da criança

É uma variante da forma assintomática crônica do adulto. Nessa forma de manifestação clínica de FR, a criança é levada a procurar assistência médica por sintomas de insuficiência cardíaca decorrentes de sequelas valvares reumáticas com importante repercussão hemodinâmica. Entretanto, ao contrário da forma aguda clássica, esses pacientes não demonstram evidências de atividade inflamatória: os exames de atividade inflamatória são normais e a história de insuficiência cardíaca é mais arrastada.

Assim como a forma crônica do adulto, a descompensação cardíaca se deve às consequências hemodinâmicas das sequelas cardíacas, e não à atividade inflamatória. Por esse motivo, esses pacientes também não se beneficiam de terapêutica anti-inflamatória, sendo tratados para a insuficiência cardíaca e frequentemente necessitando de correção cirúrgica da sequela valvar reumática.

Como o próprio nome declara, essa forma é observada em crianças e adolescentes que, em geral, têm história clínica de vários surtos de FR sintomáticos. Por baixa aderência à profilaxia secundária ou falha no diagnóstico de FR no surto inicial, esses pacientes ficam expostos a antígenos estreptocócicos repetidamente, tendo consecutivos surtos de FR. Os repetidos surtos reumáticos levam a graves sequelas valvares, com comprometimento hemodinâmico importante e necessidade de correção cirúrgica precoce, durante a infância e adolescência.

Pode-se postular que essa forma é o resultado tardio de duas situações: repetidos episódios da forma aguda clássica da FR ou evolução rápida das sequelas valvares após um surto único da forma clássica.

Imunologicamente, um grande número de clones de linfócitos autorreativos estariam presentes no tecido valvar, levando à rápida evolução das sequelas valvares e fazendo com que elas atinjam sérias consequências hemodinâmicas nesses pacientes jovens. Em alguns pacientes, foram isolados clones linfocitários autorreativos de apenas um paciente com essa forma de acometimento cardíaco reumático, o que demonstra a abundância de processo autorreativo, que leva à rápida progressão da sequela valvar[10].

Em geral o exame físico na cardite grave revela taquicardia, sendo característicos os sopros mitrais. Um aumento do volume de sangue proveniente do átrio esquerdo pode gerar um sopro diastólico, especialmente quando os folhetos mitrais estão espessados, como acontece na doença reumática. Na fase ativa dessa doença, observa-se hipofonese de B1, associada a sopro sistólico regurgitativo e sopro diastólico em ruflar sem reforço pré-sistólico (sopro de Carey-Coombs). A valvulite aguda leva a uma insuficiência mitral aguda, que determina um aumento do

volume em átrio esquerdo e aumento do fluxo sanguíneo na diástole atrial, fazendo vibrar a valva espessada pelo processo inflamatório agudo. Pelos motivos descritos acima, esse sopro é indicativo de valvulite reumática ativa. Diferenciam-se esse sopro da dupla disfunção mitral estabelecida por não haver hiperfonese de B1, estalido de abertura de mitral ou reforço pré-sistólico no sopro diastólico, além do quadro clínico, que é bastante diferente nas duas patologias. O sopro mais comum na cardite reumática é o sistólico regurgitativo mitral.

O eletrocardiograma pode revelar sobrecarga de câmaras esquerdas e, por vezes, arritmias atriais. Um sinal importante nesse exame é a presença de bloqueio atrioventricular do primeiro grau, que inclusive é critério menos de Jones para o diagnóstico. A radiografia de tórax apresenta grande aumento da área cardíaca e congestão pulmonar. O ecocardiograma, especialmente o transesofágico, além do espessamento valvar e das insuficiências valvares, pode mostrar as pequenas verrucosidades reumáticas na borda das valvas, características de atividade reumática. Outro exame de imagem que pode ser útil nessa fase é a cintilografia cardíaca com gálio-67, que tem boa especificidade para a miocardite reumática.

Terapêutica

As medidas gerais são muito importantes, como restrição hidrossalina e repouso absoluto, por 4 a 6 semanas no caso da cardite leve e moderada, e até o controle da insuficiência cardíaca no caso da cardite grave, com retorno gradual às atividades após esse período. Embora alguns grupos tenham utilizado anti-inflamatórios não hormonais no tratamento da cardite, entendemos que, como é a mais grave manifestação da doença reumática, a cardite deve ser tratada necessariamente com anti-inflamatórios hormonais. Também destacamos que atualmente, como mais de 80% dos casos de cardite reumática aguda são assintomáticos, a identificação de cardite reumática, mesmo que subclínica, demonstra que há grande inflamação miocárdica, que deve ser tratada vigorosamente por sua gravidade. Dessa forma, anti-inflamatórios não hormonais não devem ser usados para o tratamento da cardite.

O anti-inflamatório de escolha é a prednisona, na dose de 1 mg/kg para os casos leves e 2 mg/kg em casos graves, considerando a dose máxima de 60 mg/dia, uma vez ao dia, pela manhã. Em pacientes com insuficiência cardíaca de difícil controle, está indicada a pulsoterapia com metil-prednisolona, na dose de 1 g por 3 dias consecutivos (diluído em soro e administrado lentamente), podendo ser repetida até 4 vezes. Em crianças, a dose é de 10 a 40 mg/kg de metilprednisolona e após a pulsoterapia os pacientes devem continuar com corticoterapia oral. Os corticoides devem ser mantidos por 3 a 4 semanas em dose máxima, quando, então, deve ser feita a retirada gradual, em média de 20% por semana, não sendo necessária, em nossa experiência, associação de AAS na retirada do corticoide. A duração da corticoterapia pode ser guiada por parâmetros clínicos, como a taquicardia (o mais sensível marcador clínico de atividade reumática) ou o grau de insuficiência cardíaca. Parâmetros laboratoriais como mucoproteínas, alfa-1 glicoproteína ácida e fração alfa-2 da eletroforese de proteínas, também devem ser usados para acompanhamento da terapêutica.

Formas extracardíacas

As formas extracardíacas representam, na sua maioria, acometimentos por resposta imune tipo TH2, ou seja, humoral. A única manifestação extracardíaca que representa resposta imune do tipo TH1 são os nódulos subcutâneos. Não é surpreendente que na observação clínica clássica o achado de nódulos subcutâneos na FR seja um sinal de cardite grave.

Manifestações osteoarticulares

Classicamente, a artrite da FR é descrita como uma poliartrite migratória assimétrica de grandes articulações, com excelente resposta ao ácido acetilsalicílico. Entretanto, esse quadro clássico é visto menos frequentemente, sobretudo pelo uso cada vez mais disseminado e precoce de anti-inflamatórios, antes mesmo que o diagnóstico de FR esteja estabelecido. A diminuição da frequência do quadro clássico fez com que nos critérios revisados de Jones conste como critério maior artrite, e não mais poliartrite migratória. Idealmente, diante de uma criança ou adulto com artrite e suspeita de FR, deve-se usar apenas analgésicos como o paracetamol, e não anti-inflamatórios, a fim de que se possa melhor caracterizar a evolução da artrite. Atualmente, na maioria dos casos, observa-se um quadro de poliartrite aditiva assimétrica de grandes articulações, na qual, caracteristicamente, há pouca dor articular e intensa inflamação.

A artrite da FR surge, geralmente, de 2 a 4 semanas após a estreptococcia e tem duração de 2 a 4 semanas. Ocasionalmente, a artrite pode surgir mais precocemente, até 1 semana após a infecção estreptocócica, o que levou muitos pesquisadores a denominar essa entidade clínica de artrite reativa pós-estreptocócica. Posteriormente, observou-se que muitos pacientes com esse quadro evoluíam para cardite, demonstrando que se tratava apenas de uma variante da doença reumática.

O quadro típico é de uma artrite de grandes articulações, não necessariamente assimétrica ou migratória, no qual chama a atenção a desproporção entre dor e inflamação, com o paciente geralmente relatando intensa dor em articulação com sinais flogísticos frustros. A evolução é mais rápida em crianças e, em adultos, especialmente acima de 25 anos, a artrite pode ser crônica, com duração de até 8 ou 10 semanas, e de resposta mais difícil a anti-inflamatórios não hormonais.

Artrite no adulto

A artrite em pacientes com mais de 20 anos de idade tem características bastante peculiares. O paciente apresenta intensa dor articular, que frequentemente impede a

deambulação e sinais flogísticos frustros. Geralmente esses pacientes têm resposta insatisfatória a anti-inflamatórios não hormonais e necessitam de terapêutica por tempo prolongado, pois a artrite pode persistir por 2 ou 3 meses, tempo bem mais prolongado que a artrite dita "clássica", vista em crianças e adolescentes. Talvez esse quadro clínico exacerbado esteja ligado à reação imune, que se modificaria com a idade do indivíduo. Por suas características atípicas, esse diagnóstico só pode ser firmado em pacientes com diagnóstico prévio confirmado de FR.

Terapêutica

A terapêutica recomendada em crianças e adolescentes com quadro de artrite por FR continua sendo o ácido acetilsalicílico, na dose de 80 a 100 mg/kg/dia, ou seja, em dose anti-inflamatória. A brilhante resposta que se observa após a administração do AAS é uma característica diagnóstica da artrite da FR. A terapêutica deve ser mantida durante 3 a 4 semanas, com retirada gradual posterior. Já em adultos com a forma da artrite da FR caracterizada por artralgia intensa e poucos sinais flogísticos, deve-se inicialmente prescrever anti-inflamatórios não hormonais em dose plena, como o naproxeno 500 mg, 2 ou 3 vezes ao dia. Na ausência de resposta, o que pode ocorrer em pacientes adultos com artrite da FR, está indicada a corticoterapia, com prednisona 1 mg/kg/dia, associada com analgesia, a qual pode incluir até opiáceos por via oral.

É importante saber que o uso precoce de anti-inflamatórios deve ser evitado ao máximo em tratamento de pacientes com artrite de etiologia não definida. De preferência, nos primeiros dias do quadro articular, o paciente deve ser mantido com analgésicos, como o paracetamol, que tem pouco poder anti-inflamatório. Durante esse período é necessário documentar o padrão da artrite (migratório, aditivo) e verificar se ocorre remissão espontânea do quadro. Muitas artrites reativas virais têm duração inferior a 1 semana. Dessa forma, artrites que entram em remissão em período inferior a 7 dias, sem o uso de anti-inflamatórios, são provavelmente reativas, e não necessitarão de anti-inflamatórios ou outras investigações, apenas de acompanhamento clínico.

Manifestações neurológicas

A manifestação neurológica típica da FR é a coreia de Sydenham. Consiste na tríade de movimentos involuntários, labilidade emocional e hipotonia. Manifestação tipicamente humoral, a coreia em geral tem início tardio, ocorrendo entre 1 e 6 meses após a infecção estreptocócica, motivo pelo qual pacientes com coreia raramente têm história característica de estreptococcia.

Em geral afeta crianças predominantemente do sexo feminino, e em adultos afeta quase que exclusivamente mulheres. As manifestações iniciais são relacionadas à irritabilidade e mais tarde notam-se os movimentos involuntários e a dificuldade de escrever e de apreender objetos, causada pela hipotonia que acompanha a doença. Em nosso meio, a forma mais comum de coreia é a hemicoreia, em que os sintomas são restritos a um hemicorpo. Os movimentos coreicos são exacerbados com estresse emocional e desaparecem com o sono.

Uma manobra valiosa em diferenciar a coreia de outros quadros consiste em solicitar em voz firme que o paciente pare de movimentar o membro afetado pela coreia. Caso se trate de um paciente com coreia, seu nível de ansiedade vai aumentar diante da solicitação e, como os movimentos são involuntários, é possível observar uma exacerbação nos membros. Ao contrário, caso se trate de outros quadros, especialmente conversivos, é provável que, diante da solicitação, os movimentos diminuam ou mesmo cessem. Clinicamente, outro aspecto importante é a presença de movimentos involuntários e fasciculação de língua, que na coreia é relatada como "língua em saco de vermes".

Classicamente, é dito que a coreia é autolimitada e não deixa sequelas, contudo observações recentes parecem indicar o contrário. Mulheres que tiveram coreia na infância podem ter recorrência sem novo surto de doença reumática durante a gestação (*Coreia Gravidarum*) ou, mais raramente, durante o uso de anticoncepcionais orais. Tal fato sugere que talvez haja sequela manifesta por uma sensibilização aos estrógenos em núcleos da base.

Outras possíveis sequelas neurológicas se relacionam à observação de que pacientes com doença reumática apresentam maior frequência de diagnóstico de transtorno obsessivo-compulsivo. Tal hipótese ainda se encontra em investigação e pode consistir em evidência de sequelas tardias da coreia de Sydenham.

Há outras manifestações neurológicas que ocorrem após estreptococcias, conhecidas coletivamente como PANDAS, ou seja: transtorno obsessivo-compulsivo e tiques relacionados à estreptococcia. Ainda não se sabe se o PANDAS seria uma entidade isolada ou apenas uma manifestação atípica da coreia da FR.

Terapêutica

A coreia em geral é autolimitada, mas seus sintomas são extremamente incapacitantes e estigmatizantes, e requerem terapêutica sintomática imediata. Em casos leves e moderados, iniciamos com o ácido valproico ou a reserpina. A reserpina tem sido particularmente útil em casos leves, mas tem o inconveniente de necessitar de formulação (não há apresentação comercialmente disponível) e de ocasionar hipotensão postural.

O haloperidol, embora muito eficiente no controle da sintomatologia, deve ser reservado aos casos mais graves pelo risco de sequelas, como a discinesia tardia. Em geral, nos casos graves, inicia-se o haloperidol na dose de 1 mg ao dia, apenas pela manhã, pois os sintomas remitem a noite. Essa dose pode ser aumentada gradualmente para até 3 mg ao dia pela manhã, dose que controla a coreia na maioria dos casos. O paciente deve permanecer com o fármaco na dose em que se obtiver controle clínico por pelo menos 2 a 3 meses, quando, então, procede-se à retirada gradual, com atenção à volta dos sintomas clínicos. Durante o tratamento, é de grande importância monitorar sintomas parkinsonianos, que

podem surgir com o uso do fármaco, podendo progredir até impregnação por neurolépticos.

Manifestações cutâneas

As manifestações cutâneas da FR são raras em nosso meio, embora sejam características da doença. Os nódulos subcutâneos são formações com diâmetro médio de 1 cm que surgem em superfícies extensoras, sobre tensões e em couro cabeludo, sendo manifestações celulares, são marcadores de cardite grave.

O eritema marginatum é uma manifestação raríssima em nosso meio, de fundo humoral, e caracterizado por máculas róseas, confluentes com bordas eritematosas e centro claro, em regressão. São confluentes, não pruriginosas e sem descamação, motivos pelos quais raramente são percebidos pelo paciente. Em geral, ocorre em tronco e raiz de membros (chamada classicamente de região de "traje de banho").

A B C

Figura 3. Eritema marginado. Nenhuma das manifestações cutâneas da FR requer tratamento específico.
Fonte: cortesia da Liga de Combate à Febre Reumática da FMUSP.

Profilaxia primária da FR

Para impedir que novos casos continuem surgindo, o mais importante é realizar adequadamente a profilaxia primária da FR, impedindo que os indivíduos suscetíveis venham a contrair a doença. Infecções (faringites e amidalites) por estreptococos beta-hemolíticos do grupo A não diagnosticadas e não tratadas adequadamente, em indivíduos sensíveis, podem levar a um surto de FR. Assim, é necessário um esquema eficaz, não só de tratamento, mas de prevenção de infecções pelos estreptococos.

Alguns autores argumentam que a profilaxia primária, com a realização de testes, como o teste rápido de orofaringe para a detecção de estreptococos, é cara e pouco efetiva. Por esse motivo, esses autores postulam que deveria ser feita uma triagem populacional com vistas à detecção de pacientes com cardite reumática subclínica e apenas realizar a profilaxia secundária nesses pacientes. O *screening* de pacientes com cardite subclínica por ecocardiogramas em grande número de crianças, sugerido por alguns, não parece ser a conduta a mais adequada. Além do alto custo e da dificuldade logística em realizar um grande número de ecocardiogramas, a abordagem sugerida de não realizar a profilaxia primária deixa de prevenir as formas graves da FR, como a cardite reumática grave, que pode ser fatal.

Fatores socioeconômicos estão relacionados a essas infecções e, portanto, a casos de FR. Classicamente a FR é considerada uma doença derivada de más condições de vida da população, aglomerações e de um sistema de saúde que não consegue dar à população assistência adequada. Assim, o tratamento adequado das infecções estreptocócicas passa pela melhora nas condições de vida da população, especialmente aquela de menor renda que, por viver em condições favoráveis à disseminação dos estreptococos (precárias condições de higiene, aglomerações e maior promiscuidade) e sem acesso ao sistema de saúde, é mais suscetível à FR. Um dos fatores que levaram ao declínio da FR na Europa e América do Norte foi a melhoria nas condições de vida da população, combinada a um adequado sistema de tratamento de infecções estreptocócicas, com identificação e tratamento precoce dos portadores de amidalites estreptocócicas. Se todos os casos de amidalites estreptocócicas pudessem ser adequadamente tratados, a erradicação da FR seria possível.

A profilaxia primária pressupõe a erradicação precoce da infecção de orofaringe por estreptococos beta-hemolíticos do grupo A, prevenindo assim o aparecimento da FR. A profilaxia primária é baseada no diagnóstico precoce dos portadores de infecções estreptocócicas de orofaringe e seu tratamento com antibióticos bactericidas. O diagnóstico rápido é essencial, e a infecção deve ser tratada nos primeiros dias do quadro, pois a persistência do microrganismo por mais de 1 semana acarretará, nos indivíduos suscetíveis, a sequência de reações imunológicas que irá provocar o surto de FR.

O quadro clínico da amidalite estreptocócica inclui dor de garganta, por vezes intensa, impedindo a deglutição, febre alta (acima de 38°C), adenopatia cervical e submandibular e petéquias em palato e úvula. Geralmente, não há secreção nasal ou tosse, sendo o diagnóstico diferencial feito com outras infecções das vias aéreas superiores, como as causadas por vírus. Podem ser realizados exames laboratoriais para o diagnóstico da estreptococcia, como a cultura de orofaringe que, em geral, tem baixa positividade, e os testes rápidos. Esses testes muitas vezes são de difícil obtenção e retardariam o tratamento adequado da estreptococcia, motivo pelo qual em geral o procedimento mais adequado em saúde pública é tratar com antibióticos todas as infecções de garganta com a mínima possibilidade de serem bacterianas. Esse regime mais agressivo de uso de antibióticos é adequado a situações de alta prevalência de estreptococos no ambiente ou em surtos epidêmicos de amidalite aguda[12].

O antibiótico de eleição para a profilaxia primária da FR é a penicilina G benzatina em dose única de 600.000 UI para crianças de até 25 kg e 1.200.000 UI para pacien-

tes acima desse peso, por meio de injeção intramuscular profunda, em dose única. A grande vantagem desse regime é o seu baixo custo e grande eficácia além da vantagem de não haver necessidade de repetir o tratamento. Considerando o tratamento por via oral, a droga de escolha ainda é a fenoximetilpenicilina (penicilina V), na dose de 500.000 UI de 12 em 12 horas para crianças e em intervalo mais frequente (de 8/8 ou 6/6 horas) para adultos[13]. É importante lembrar que o tratamento antibiótico deve ser mantido por pelo menos 10 dias para prevenir a ocorrência de febre reumática. Além disso, as penicilinas ocupam lugar de destaque no combate às estreptococcias pela ausência de resistência a essas drogas. Novos tratamentos para a amidalite, com macrolídeos[14] ou cefalosporinas[15,16], podem ser efetivos na erradicação do estreptococo, mas por serem medicamentos de alto custo, têm seu emprego limitado na amidalite estreptocócica, principalmente quando se tem um tratamento tão efetivo e de baixo custo disponível. Para pacientes alérgicos a penicilina, pode-se usar a eritromicina 10 a 12 mg/kg 8/8 horas ou 500 mg de 6/6 horas, também durante 10 dias. As sulfas são inadequadas para o tratamento das amidalites estreptocócicas, pois não são bactericidas e portanto não previnem a FR[1].

É importante constatar que o diagnóstico de amidalite estreptocócica, embora esteja relacionado a um aumento nos títulos de antiestreptolisina O (ASLO), não faz o diagnóstico de febre reumática. Para diagnosticar a FR, é necessário um quadro clínico típico compatível que, em geral, se instala após a amidalite, e não durante o quadro. Em estudos clássicos com populações confinadas em quartéis, verificou-se que após um surto de amidalites estreptocócicas apenas 3% dos infectados desenvolveram quadro clínico compatível com FR. Assim, não basta a estreptococcia, o paciente tem que ser suscetível à FR. Ressaltando, portanto, que títulos elevados de ASLO apenas demonstram estreptococcia anterior e não fazem diagnóstico de FR.

Profilaxia secundária da FR

Para pacientes que já têm o diagnóstico de febre reumática, é indicada a profilaxia secundária a fim de prevenir novos surtos de FR. É importante ressaltar que o diagnóstico correto da patologia é fundamental. Para isso, a melhor ferramenta é a história clínica detalhada do paciente e um exame físico minucioso. Tal cuidado é fundamental para evitar que, por exemplo, pacientes sem FR recebam profilaxia apenas por serem portadores de altos títulos de antiestreptolisina O e que pacientes com valvopatia grave não recebam a adequada profilaxia, que pode melhorar o prognóstico do paciente no longo prazo.

A droga de escolha é a penicilina G benzatina, nas mesmas doses de 600.000 UI para crianças com até 25 kg e 1.200.000 UI acima desse peso. A frequência das doses de penicilina é motivo de controvérsia, que vem ganhando mais definição graças a muitos estudos comparando diversos regimes de profilaxia. Segundo a American Heart Association[12], o uso de aplicações mensais seria adequado, reservando-se as aplicações a cada 3 semanas para localidades com alta incidência de FR ou de amidalites estreptocócicas. Entretanto, vários trabalhos mostram que, ao menos fora dos Estados Unidos e Europa, o regime de uma aplicação de penicilina a cada 4 semanas é inadequado[17-22]. Assim, a profilaxia secundária deve ser realizada com aplicações de penicilina G benzatina com intervalo máximo de 3 semanas. Considerando-se que o maior risco de recorrência da FR ocorre nos 2 primeiros anos após o surto reumático, a penicilina deve ser administrada a cada 15 dias nos 2 primeiros anos após o surto reumático e, após esse período, deverá ser administrada com intervalos de 21 dias[21]. Em nosso meio, pela alta prevalência de FR e de infecções estreptocócicas, não é recomendado utilizar aplicações mensais de penicilina benzatina por não proporcionarem proteção adequada aos portadores de doença reumática. Para pacientes com alergia à penicilina, está indicada a sulfadiazina, na dose de 1 g/dia, sendo necessário o controle de possíveis quadros leucopênicos.

Os critérios de suspensão à profilaxia são os seguintes[3]: pacientes sem acometimento cardíaco, apenas com manifestação articular ou coreia pura – suspender aos 18 anos ou 5 anos após o surto reumático; pacientes com cardite durante o surto agudo que não apresentam sequelas tardias – suspender aos 25 anos ou 10 anos após o último surto reumático; pacientes nos quais é retirada a profilaxia e os sintomas retornam deverão ter profilaxia mantida por mais 5 anos. Pacientes com acometimento cardíaco, mesmo discreto, deverão ter profilaxia prolongada, de preferência por toda a vida, e quando não for possível, mantê-la por pelo menos até a quarta década[3]. Pacientes que têm contato ocupacional frequente com os estreptococos, como os que trabalham em escolas e creches, necessitam de cuidado especial e devem fazer uso da profilaxia secundária enquanto trabalharem em tais atividades, independentemente da idade.

Nesse sentido, a formação de centros para acompanhamento da profilaxia secundária da FR deve ser incentivada, pois permite o acompanhamento adequado de portadores de FR e pesquisa ativa nos casos de absenteísmo, pois a falta de aderência entre adolescentes e famílias migrantes leva à grande incidência de recidivas.

Quadro 4. Duração da profilaxia antibiótica em pacientes com febre reumática

Categoria	Duração
Febre reumática sem cardite	5 anos ou até os 18 anos, o que for mais longo
Febre reumática com cardite sem sequela valvar ou com sequela valvar mínima	Pelo menos 10 anos após o último surto ou até os 25 anos, o que for mais longo
Febre reumática com cardite e sequela valvar grave	Pelo menos até os 40 anos Algumas vezes pode durar a vida inteira (exposição ocupacional)

Tabela 1. Prevenção da febre reumática

Agente	Dose	Via	Duração
Profilaxia primária			
Penicilina G benzatina	600.000 IU para pacientes < 27 kg 1.200.000 para pacientes > 27 kg	IM	Dose única
Amoxicilina	Crianças – 50 mg/kg, a cada 8 h, por 10 dias Adultos – 500 mg, a cada 8 h, por 10 dias	VO	10 dias
Para pacientes alérgicos à penicilina			
Eritromicina	Crianças – 40 mg/kg/dia, a cada 6 h, por 10 dias Adultos – 500 mg, a cada 6 h, por 10 dias	VO	10 dias
Profilaxia secundária			
Penicilina G benzatina	1.200.000 UI, a cada 15 dias, nos 2 primeiros anos após o surto e, a cada 21 dias, nos anos subsequentes	IM	Ver Quadro 4
Penicilina V	250 mg, 2 × ao dia	VO	Ver Quadro 4
Para pacientes alérgicos à penicilina			
Sulfadiazina	0,5 g, 1 × ao dia, para pacientes < 27 kg 1g, 1 × ao dia, para pacientes > 27 kg	VO	Ver Quadro 4
Para pacientes alérgicos à penicilina e à sulfadiazina			
Eritromicina	250 mg, 2 × ao dia	VO	Ver Quadro 4

IM: intramuscular; VO: via oral.

Referências bibliográficas

1. Massel B. Rheumatic Fever and Streptococcal Infection: Unraveling the Mysteries of a Dread Disease. Harvard Univ Press; 1997.
2. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Disponível em: http://www.datasus.gov.br.
3. Tanaka ACS. Febre reumática: critérios diagnósticos e tratamento. In: Timerman A, Cesar LAM, eds. Manual de Cardiologia – Socesp. São Paulo: Editora Atheneu; 2000.
4. Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. Clin Microbiol Rev. 2000;13(3):470-511.
5. Kaplan MH, Svec KH. Immunologic relation of streptococcal antibody cross-reactive with heart tissue: Association with streptococcal infection, rheumatic fever and glomerulonephritis. J Exp Med. 1964;119:651-66.
6. Willians Jr. RC. Host factors in rheumatic fever and heart disease. Hosp Practice. 1982;125-38.
7. Kemeny E, Grieve T, Marcus R, Sareli P, Zabriskie JB. Identification of mononuclear cells and T cell subsets in rheumatic valvulitis. Clin Immunol Immunopathol. 1989;52:225-37.
8. Raizada V, Williams RC Jr., Chopra P, Gopinath N, Prakash K, Sharma KB, et al. Tissue distribuition of lymphocytes in rheumatic heart valves as defined by monoclonal anti-T cells antibodies. Am J Med. 1983;74:225-37.
9. Guilherme L, Cunha-Neto E, Coelho V, Snitcowsky R, Pillegi F, Kalil J. Human infiltrating T cell clones from rheumatic heart disease patients recognize both streptococcal and cardiac proteins. Circulation. 1995;92:415-20.
10. Guilherme L, Oshiro SE, Faé KC, Cunha-Neto E, Renesto G, Goldberg AC, et al. T cell reactivty against streptococcal antigens in the periphery mirrors reactivity of heart infiltrating T lymphocytes in rheumatic heart disease patients. Infect Immunity. 2001;69(9):5345-535.
11. Tubridy-Clark M, Carapetis JR. Subclinical carditis in rheumatic fever: A systematic review. Int J Cardiol. 2007;119(1):54-8.
12. Dajani AS, Ayoub E, Bieman FZ, et al. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Circulation. 1993;87:302-7.
13. Still JG. Management of pediatric patients with group A beta-hemolytic Streptococcus pharyngitis: Treatment options. Pediatr Infect Dis J. 1995;14:S57.
14. Hooton TM. A comparison of azithromycin and penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis. Am J Med. 1991;91:23S.
15. Pichichero ME, Margolis PA. A comparison of cephalosporins and penicillin in the treatment of group A streptococcal pharyngitis: A meta-analysis supporting the concept of microbial copathogenicity. Pediatr Infect Dis J. 1991;10:275.
16. Block SL, Hedrick JA, Tyler RD. Comparative study of the effectiveness of cefixime and penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis in children and adolescents. Pediatr Infect Dis J. 1992;11:919.
17. Dajani AS, Kessler SL, Mendelson R, et al. Cefpodoxime proxetil vs penicillin V in pediatric streptococcal pharyngitis/tonsillitis. Pediatr Infect Dis J. 1993;12:275.
18. Markowitz M, Gerber MA, Kaplan EL. Treatment of streptococcal pharyngotonsillitis: Reports of penicillin's demise are premature. J Pediatr. 1993;123:679.
19. Lue HC, Wu MH, Wang JK, Wu FF, Wu YN. Three-versus four-week administration of benzathine penicillin G: effects on incidence of streptococcal infections and recurrences of rheumatic fever. Pediatrics. 1996;97(6 Pt 2):984-8.
20. Oran B, Tastekin A, Karaaslan S, Bas L, Aycicek A, Ceri A, et al. Prophylactic efficiency of 3-weekly benzathine penicillin G in rheumatic fever. Indian J Pediatr. 2000;67(3):163-7
21. Kassem AS, Madkour AA, Massoud BZ, Zaher SR. Benzathine penicillin G for rheumatic fever prophylaxis: 2-weekly versus 4-weekly regimens. Indian J Pediatr. 1992;59(6):741-8.
22. Lue HC, Wu MH, Wang JK, et al. Long-term outcome of patients with rheumatic fever receiving benzathine penicillin G prophylaxis every three weeks versus every four weeks. J Pediatr. 1994;125:812.
23. Manyemba J, Mayosi BM. Intramuscular penicillin is more effective than oral penicillin in secondary prevention of rheumatic fever – a systematic review. S Afr Med J. 2003;93(3):212-8.
24. Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Joven X. Rheumatic heart disease. Lancet. 2012;379:953-64.
25. Kumar RK, Tandon R. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: The last 50 years. Indian J Med Res. 2013;137(4):643-58.
26. Zühlke L, Mayosi BM. Echocardiographic screening for subclinical rheumatic heart disease remains a research tool pending studies of impact on prognosis. Curr Cardiol Rep. 2013;15:343-49.
27. Marijon E, Ou P, Celermajer DS, Ferreira B, Mocumbi AO, Jani D, et al. Prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiographic screening. New Engl J Med. 2007;357:470-6.
28. Ramakrishnan S. Echocardiography in acute rheumatic fever. Ann Pediatr Cardiol. 2009;2(1):61-64.
29. Walsh W, Brown A, Carapetis J. The diagnosis and management of chronic rheumatic heart disease – an Australian guideline. Heart Lung Circ. 2008;17:271-89.
30. Atatoa-Carr P, Lennon D, Wilson N. Rheumatic fever diagnosis, and secondary prevention: a New Zealand guideline. N Z Med J. 2008;121:59-69.
31. World Health Organization. Study Group on Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: report of a WHO expert consultation. Geneva, 2001.WHO (on-line).
32. Reményi B, Wilson N, Steer A, Ferreira B, Kado J, Kumar K, et al. World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease: an evidence-based guideline. Nat Re Cardiol. 2012;9:297-309.

30 Cardiopatias Congênitas no Adulto

Maria Angélica Binotto
Antonio Augusto Barbosa Lopes

SUMÁRIO

Introdução

A incidência de cardiopatias congênitas na infância é estimada entre 0,5 a 1,2% dos nascidos vivos[1]. Esses números estão subestimados, se considerarmos as cardiopatias de pequena ou nenhuma repercussão hemodinâmica que não necessitam de tratamento ou, ainda, que eventualmente não são reconhecidas até a idade adulta. Os resultados do tratamento cirúrgico e/ou intervencional melhoraram de modo considerável nas últimas décadas, resultando em um aumento significativo de indivíduos adultos portadores de cardiopatias congênitas operadas ou que não necessitam de acompanhamento médico especializado e suporte multidisciplinar, já que a grande maioria das cirurgias ditas "corretivas" apresenta potencial para deixar sequelas ou lesões residuais. Daí a importância do treinamento de cardiologistas no reconhecimento, tratamento e acompanhamento tardio de pacientes adultos portadores de cardiopatias congênitas.

Cardiopatias congênitas mais frequentes no adulto

Comunicação interatrial

Nomenclatura e classificação

Existem três tipos principais de comunicações interatriais (CIA): *ostium secundum*, *ostium primum* e seio venoso. A comunicação do tipo *ostium secundum* envolve a região da fossa oval. O defeito tipo *ostium primum* está dentro do espectro dos defeitos do septo atrioventricular e, em sua forma completa, inclui uma grande comunicação interventricular e uma valva atrioventricular comum. O defeito do tipo seio venoso localiza-se na junção do átrio direito e da veia cava superior e quase sempre associa-se à conexão anômala parcial de uma ou mais veias pulmonares. Mais raramente, o defeito tipo seio venoso localiza-se na junção do átrio direito (AD) com a veia cava inferior. Uma forma incomum de comunicação interatrial é o defeito entre o seio coronário e o átrio esquerdo (AE), permitindo um *shunt* esquerdo-direito[2].

Prevalência e fatores genéticos

As CIA são defeitos comuns e podem se apresentar em qualquer idade. As comunicações do tipo *ostium secundum* são mais frequentes em mulheres. A maioria dos casos de CIA é esporádica, sem causa identificável. Anormalidades em genes relacionados à septação cardíaca têm sido associadas a CIA, incluindo mutações nos genes NKX2-5, GATA4, TBX5 e MYH6[3].

A síndrome de Down associa-se comumente à CIA *ostium primum*, dentro do expectro do defeito do septo atrioventricular. Defeitos do tipo *ostium secundum* podem também estar associados à síndrome de Holt-Oram, Ellis-Van Creveld, Noonan, Down, Budd-Chiari e Jarcho-Levine. A CIA é o defeito cardíaco mais comum na síndrome de Holt-Oram, causada por mutações do gene TBX5, presente em dois terços dos casos. Existem também formas familiares de CIA do tipo *ostium secundum*, associadas a mutações dos genes GATA4 e NKX2.5[3].

Fisiopatologia

A magnitude e a direção do fluxo por meio da CIA dependem do tamanho do defeito e da complacência do ventrículo esquerdo (VE) em relação à do direito. Condições que reduzem a complacência do VE, como a hipertrofia e a fibrose, aumentam o fluxo da esquerda para a direita pela CIA, causando dilatação das câmaras direitas.

Quadro clínico

Muitos pacientes portadores de uma CIA moderada são assintomáticos durante muitos anos, embora a maioria apresente sintomas em algum momento da vida. O sintoma inicial é, na maioria das vezes, dispneia aos esforços. Indivíduos acima de 40 anos podem apresentar fibrilação ou *flutter* atrial, causando sintomas mais expressivos. Alguns pacientes podem, mais raramente, desenvolver gradualmente hipertensão arterial pulmonar e sinais de insuficiência cardíaca (IC) direita. A gestação é geralmente bem tolerada, embora exista um risco pequeno de embolia paradoxal, arritmia e IC.

O exame do precórdio revela impulsões sistólicas no bordo esternal esquerdo, secundárias à dilatação do ventrículo direito (VD) e da artéria pulmonar. O desdobramento amplo e fixo da segunda bulha é achado característico dessa cardiopatia e reflete o atraso do fechamento da valva pulmonar em decorrência do maior volume sanguíneo ejetado pelo VD. Um sopro sistólico ejetivo grau 2/6 na área pulmonar denota fluxo aumentado pela valva. Vibrações diastólicas podem ser audíveis na área tricúspide e refletem estenose relativa.

Exames complementares

O eletrocardiograma (ECG) geralmente revela sobrecarga atrial e ventricular direita na forma de bloqueio incompleto do ramo direito. A radiografia do tórax (Figura 1) mostra cardiomegalia por dilatação de câmaras direitas e do tronco pulmonar, associada ao aumento da trama vascular pulmonar, sobretudo nos hilos.

O ecocardiograma transtorácico documenta o tipo e o tamanho da comunicação, a direção do *shunt* e a repercussão hemodinâmica do defeito, estimada pelo grau de dilatação das câmaras direitas. A pressão sistólica da artéria pulmonar pode ser estimada pela velocidade do jato de insuficiência tricúspide avaliada pelo Doppler. O ecocardiograma transesofágico é útil na confirmação diagnóstica em pacientes com janela ecocardiográfica transtorácica inadequada, sendo usado para orientar a oclusão do defeito com prótese colocada por meio do cateterismo cardíaco. O estudo hemodinâmico é também útil na avaliação das pressões pulmonares e das artérias coronárias em pacientes acima de 40 anos.

Figura 1. Radiografia de tórax de um paciente portador de comunicação interatrial do tipo *ostium secundum*, medindo 37 mm pelo ecocardiograma. Observam-se cardiomegalia por aumento das câmaras diretas, abaulamento do tronco pulmonar, dilatação das artérias pulmonares centrais e pletora pulmonar.

Tratamento e evolução tardia

Pacientes com CIA acompanhada de dilatação de câmaras direitas, geralmente maiores que 10 mm de diâmetro, na ausência de hipertensão arterial pulmonar avançada, têm indicação de fechamento do defeito. Também têm indicação de oclusão defeitos associados à embolia paradoxal na ausência de outras causas (classe IIa, C) ou em raros casos de ortodeoxia-platipneia documentada (dispneia e hipoxemia associada a mudança de posição)[3].

Na maioria dos centros em países desenvolvidos, a oclusão com prótese pelo cateterismo cardíaco é o tratamento de escolha para comunicações tipo *ostium secundum*. Já pacientes com defeitos maiores que 36 a 40 mm, sem bordas adequadas para permitir um posicionamento estável da prótese, ou aqueles muito próximos das valvas atrioventriculares, do seio coronário ou interferindo na drenagem venosa sistêmica ou pulmonar, são vistos como uma contraindicação relativa para a oclusão percutânea. Os defeitos tipo *ostium primum*, seio venoso e seio coronário também não são adequados para a oclusão pelo cateterismo. Essa técnica é eficiente em mais de 95% dos pacientes e as complicações são raras[3].

Um defeito pequeno, sem evidências de sobrecarga de volume das câmaras direitas e sem outras indicações deveria ser acompanhado clinicamente.

Independentemente da técnica (cirúrgica ou por cateterismo), os pacientes apresentam melhora da classe funcional e da capacidade ao exercício após o fechamento da CIA. A sobrevida é semelhante à de indivíduos saudáveis quando operados antes de 25 anos de idade[3]. A prevalência de fibrilação atrial ou *flutter*, secundários à dilatação crônica do átrio direito, é maior em indivíduos operados após os 40 anos[4]. A isquemia cerebral e a insuficiência cardíaca congestiva (ICC) são mais comuns também em pacientes corrigidos na idade adulta, enfatizando os benefícios da correção mais precoce.

Aumento discreto nas pressões da artéria pulmonar são comuns em pacientes jovens com uma CIA grande. Uma minoria somente, principalmente mulheres, irá desenvolver doença vascular pulmonar na evolução[3].

Forame oval patente e tromboembolia paradoxal

O forame oval patente (FOP), um remanescente da circulação fetal, afeta em torno de 25% da população adulta. Sua presença tem sido associada a eventos isquêmicos cerebrais secundários à embolia paradoxal, à doença da descompressão, à síndrome da platipneia-ortodeoxia e à enxaqueca. Muitos estudos avaliando possíveis substratos

anatômicos associados a eventos isquêmicos cerebrais identificaram o FOP com um *shunt* substancial, particularmente quando associado a um aneurisma do septo atrial como um fator de risco. O tratamento mais apropriado para esses pacientes é ainda controverso. Vários estudos clínicos randomizados não chegaram a conclusões definitivas[5]. Recentemente, duas metanálises foram publicadas, também com resultados conflitantes[6,7]. O estudo publicado por Katsanos et al. indicou que pacientes que apresentaram um evento isquêmico cerebral criptogênico e um FOP não apresentaram maior risco de recorrência quando comparados a pacientes sem um FOP[6]. Por outro lado, a metanálise publicada por Patti et al., analisando a evolução clínica de pacientes com um FOP e um evento isquêmico cerebral criptogênico e comparando diferentes tipos de tratamento (oclusão percutânea, anticoagulação com varfarina e aspirina), indicou que a oclusão percutânea associou-se a um maior benefício clínico quando comparada ao tratamento com varfarina e aspirina[7].

Coarctação da aorta

Definição

A coarctação é um estreitamento localizado da aorta torácica, geralmente distal à emergência da artéria subclávia esquerda. Mais raramente, a coarctação pode ser proximal à artéria subclávia esquerda e, em alguns casos, apresenta-se como um longo segmento hipoplásico, sendo esta última apresentação mais frequente no período neonatal.

Prevalência e fatores genéticos

A coarctação da aorta é uma má-formação frequente, correspondendo de 6 a 8% de todas as cardiopatias congênitas. É duas vezes mais comum no sexo masculino. A maioria dos casos é de ocorrência esporádica. Associa-se à síndrome de Turner em mais de 10% dos casos.

Existe uma associação frequente com a valva aórtica bicúspide. Outras anomalias associadas são: comunicação interventricular, persistência do canal arterial, estenose aórtica (valvar, subvalvar ou supravalvar) e estenose mitral[2].

Quadro clínico

A coarctação de aorta no recém-nascido e na lactante jovem manifesta-se por ICC grave. Já adolescentes e adultos são, na maioria das vezes, assintomáticos. A suspeita diagnóstica é feita pela presença de hipertensão arterial sistêmica ou pela assimetria de pulsos entre os membros superiores e inferiores, observadas em exame de rotina. O achado clássico é de hipertensão nos membros superiores e pulsos femorais diminuídos, sendo a pressão arterial nos membros inferiores diminuída ou não aferível.

Em adultos sem diagnóstico prévio, o achado clínico típico é a hipertensão arterial. Quando grave, os pacientes podem apresentar cefaleia, epistaxe, ICC ou dissecção da aorta. O exame do precórdio pode ser normal. Por vezes, ausculta-se um estalido protossistólico e um sopro ejetivo mais bem audível na ponta, originados da valva aórtica bicúspide. Pode haver um sopro mesossistólico no dorso, e, mais raramente, um sopro contínuo de vasos colaterais.

Pacientes com coarctação da aorta têm frequência elevada de aneurismas saculares intracranianos, podendo desenvolver hemorragia intracerebral ou subaracnoide, mesmo após a correção cirúrgica[2].

Exames complementares

O ECG pode ser normal ou mostrar sobrecarga ventricular esquerda. Em crianças grandes e adultos, a radiografia do tórax mostra área cardíaca normal, associada ao sinal do "3 invertido", que corresponde à endentação da parede da aorta no local da coarctação, com dilatação proximal e distal em relação a essa artéria. Erosões de costelas podem ser visíveis na radiografia de pacientes com exuberante circulação colateral.

O ecocardiograma bidimensional possibilita o estabelecimento do diagnóstico anatômico e da magnitude da obstrução; permite, ainda, a detecção de defeitos associados, e pode ser usado no acompanhamento pós-operatório. A ressonância magnética (Figura 2) e a angiotomografia estão indicados para melhor definição anatômica, quando necessária, e para o acompanhamento após tratamento cirúrgico ou intervencional.

Tratamento

O tratamento da coarctação da aorta depende da idade do paciente à apresentação e da morfologia do defeito. Pacientes portadores de coarctações graves com apresentação neonatal necessitam de estabilização clínica agressiva seguida de correção cirúrgica. Em pacientes maiores, geralmente assintomáticos, o tratamento está indicado, seja cirúrgico, seja por cateterismo intervencional, quando o gradiente de pressão entre os membros superiores e inferiores for igual ou maior que 20 mmHg. Na presença de circulação colateral significati-

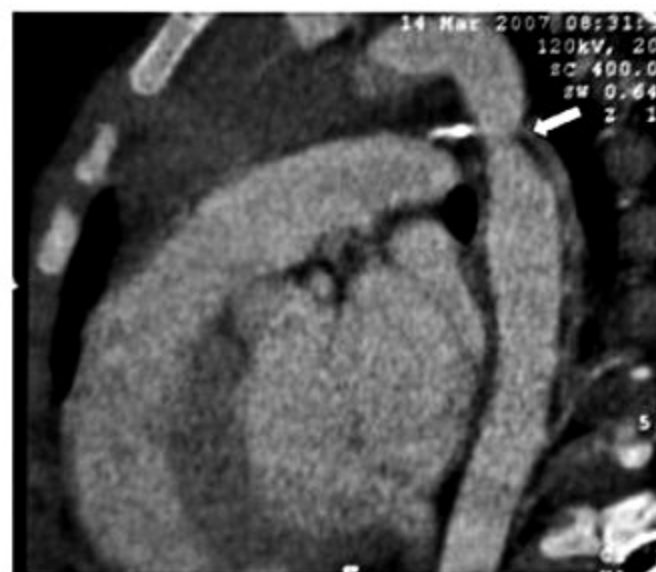



Figura 2. Ressonância magnética da aorta torácica de um paciente com coarctação da aorta. Nota-se estreitamento localizado na região do istmo (seta).

va, o gradiente pode estar subestimado, não devendo ser considerado isoladamente. A correção deve ser realizada na infância ou logo que o diagnóstico seja feito, para prevenir o desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica. As opções atuais incluem a correção cirúrgica e a angioplastia por balão, com ou sem a colocação de um *stent*.

As técnicas cirúrgicas mais utilizadas são: a ressecção da coarctação seguida de anastomose término-terminal e a aortoplastia com *flap* da artéria subclávia. Quando a distância é muito grande para permitir a anastomose término-terminal, é necessária a interposição de um tubo. Raramente se utiliza a ampliação da região estenótica com retalho, já que essa técnica frequentemente se associa à ocorrência tardia de aneurismas. A mortalidade cirúrgica de pacientes operados na idade adulta, relatada em séries contemporâneas, é próxima a zero[8,9]. Complicações pós-operatórias incluem hipertensão arterial paradoxal no pós-operatório precoce, transitória; lesão do nervo laríngeo recorrente; recoarctação e a formação de aneurismas[8]. Muito raramente, pode ocorrer paraplegia, transitória ou não, secundária à isquemia medular.

O tratamento da coarctação da aorta por meio do cateterismo intervencional teve grande ênfase nos últimos anos, particularmente em adolescentes e adultos. A maioria das publicações relata bons resultados angiográficos e redução do gradiente de pressão por meio da coarctação, embora se baseiem em curto tempo de acompanhamento após a intervenção. No entanto, no longo prazo, as taxas de recorrência e de formação de aneurismas são maiores após o tratamento percutâneo. Por outro lado, complicações relativas ao procedimento são mais frequentes com o tratamento cirúrgico[8].

Evolução tardia

A coarctação da aorta é frequentemente encarada como uma anomalia simples e isolada. Todavia, deve ser vista como parte de uma arteriopatia difusa com propensão para a formação de aneurismas e dissecção distante do local da obstrução[9]. Além disso, mais de 50% dos pacientes têm valva aórtica bicúspide, podendo desenvolver disfunção valvar na evolução tardia. Aneurismas cerebrais têm sido demonstrados por angiorressonância magnética do crânio em pacientes adultos operados para correção de coarctação da aorta[10]. Hipertensão arterial é provavelmente um importante fator fisiopatológico.

A sobrevida no longo prazo dos pacientes "corrigidos" não se sobrepõe à da população saudável. Complicações tardias são frequentes. Dos pacientes operados, até 75% têm hipertensão arterial, independemente da presença de coarctação residual[11]. Mesmo pacientes normotensos em repouso apresentam uma resposta pressórica anormal ao exercício físico. Isso contribui para o aumento da massa ventricular esquerda, o que, por si só, é um preditor de complicações cardiovasculares. A reatividade vascular e as propriedades mecânicas das artérias maiores dos membros superiores continuam alteradas, mesmo em adultos normotensos operados na infância. Por essas razões, pacientes portadores de coarctação da aorta devem ser acompanhados por toda a vida, com reavaliações periódicas por meio de métodos de imagem. O controle cuidadoso da pressão arterial, tanto em repouso como após o exercício físico, deve ser almejado para minimizar o *shear stress* sobre a aorta. Betabloqueadores são as drogas de escolha[4].

Tetralogia de Fallot

Definição

A tetralogia de Fallot (TF) é caracterizada por: presença de uma comunicação interventricular (CIV) ampla; obstrução muscular na via de saída do VD; dextroposição da aorta; e hipertrofia do VD. A marca anatômica que define o defeito é o desvio anterior do septo infundibular em relação ao septo interventricular, associado à hipertrofia das trabeculações septoparietais no infundíbulo subpulmonar. O desvio do septo infundibular resulta em estreitamento da via de saída do VD, CIV por mal alinhamento e dextroposição da aorta[2] (Figura 3).

Quadro clínico

O quadro clínico depende do grau de obstrução da via de saída do VD na presença de uma CIV grande. As pressões sistólicas dos ventrículos são, na maioria das vezes, semelhantes. O fluxo sanguíneo nas circulações sistêmica e pulmonar depende das resistências relativas ao esvaziamento dos ventrículos. Na grande maioria dos pacientes, a TF é diagnosticada e corrigida na infância.

Na presença de obstrução subpulmonar moderada, o aparecimento da cianose ocorre com o desenvolvimento da hipertrofia infundibular, geralmente entre 6 e 18 meses de idade. Na infância, pacientes podem apresentar "crises hipoxêmicas", com piora súbita da cianose, taquipneia

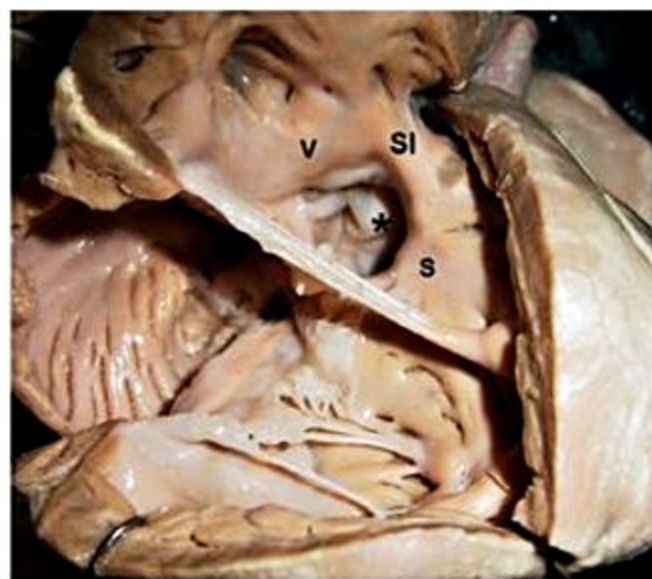



Figura 3. Espécime anatômico que mostra os componentes da via de saída do ventrículo direito na tetralogia de Fallot. A valva aórtica é visualizada através da comunicação interventricular (*). As estruturas que circundam a comunicação interventricular (CIV) são: septo infundibular (SI), prega ventrículo-infundibular (V) e trabécula septomarginal (S).

e, em alguns casos, perda de consciência, convulsões, acidente vascular cerebral (AVC) e mesmo óbito. Tais crises não ocorrem em adolescentes e adultos. Crianças maiores com TF não operada habitualmente adotam a posição de cócoras. Essa posição melhora a cianose e o cansaço que se seguem ao esforço físico, em razão do aumento da resistência vascular sistêmica e do retorno venoso sistêmico. Como consequência, um maior volume de sangue é ejetado pelo VD e, proporcionalmente, para os pulmões, com melhora da saturação arterial de oxigênio.

Adultos com TF apresentam dispneia e intolerância ao esforço. Pacientes não operados apresentam cianose e hipoxemia crônicas, eritropoiese aumentada e aumento dos níveis de hemoglobina e hematócrito. Contudo, muitas vezes as hemácias são deficientes em ferro, portanto, menos deformáveis. A hiperviscosidade secundária à poliglobulia pode causar cefaleia, além de predispor a AVC isquêmicos.

O exame físico em crianças maiores e adultos pode revelar um estalido protossistólico audível no bordo esternal esquerdo baixo, originado da raiz da aorta dilatada. Sopro contínuo pode estar presente quando há atresia pulmonar e vasos colaterais sistêmico-pulmonares. Na presença de estenose infundibular moderada, ausculta-se um sopro ejetivo rude, em crescendo-decrescendo. Quando a obstrução é grave, o sopro acaba bem antes da segunda bulha. Em pacientes com ausência da valva pulmonar, ausculta-se um sopro diastólico em decrescendo, longo.

História natural

A história natural de pacientes com TF é variável, sendo determinada pela gravidade da obstrução da via de saída do VD. A progressão da insaturação arterial, cianose e policitemia é variável e decorrente não somente da gravidade da estenose pulmonar, mas também da tendência à trombose arterial pulmonar, com redução do fluxo sanguíneo pulmonar.

A hipoxemia crônica e a hiperviscosidade secundária favorecem a ocorrência de episódios isquêmicos e de abscesso cerebral. Da mesma forma que na maioria das cardiopatias congênitas, existe o risco de endocardite infecciosa tanto em estruturas cardíacas como no local de anastomoses sistêmico-pulmonares. Hemoptise pode ocorrer com o avançar da idade, na presença de cianose grave, presumivelmente por ruptura de vasos colaterais brônquicos. Outra complicação tardia possível é o desenvolvimento de doença vascular obstrutiva pulmonar, consequente à hiperviscosidade e à trombose intra-arterial.

Entre os raros pacientes que alcançam a quarta ou a quinta década de vida sem cirurgia, o óbito pode ocorrer em razão da IC secundária à cardiomiopatia, decorrente de sobrecarga de pressão, hipoxemia e policitemia crônicas.

Exames complementares

A radiografia de tórax do paciente com TF geralmente demonstra levocardia e *situs solitus* visceral, embora possa haver raros casos com dextrocardia e *situs inversus*. A silhueta cardíaca é de tamanho normal e o arco médio, correspondente ao tronco pulmonar hipoplásico, é escavado. A vascularidade pulmonar é reduzida nos pacientes com hipóxia importante. Arco aórtico à direita está presente em cerca de 30% dos pacientes. Nos casos com folhetos da valva pulmonar rudimentares ("valva ausente"), as artérias pulmonares proximais apresentam dilatação aneurismática. Pacientes na segunda ou terceira décadas de vida podem apresentar cifoescoliose progressiva.

O ECG de pacientes não operados geralmente mostra ritmo sinusal, intervalo PR normal e o eixo médio do QRS no plano frontal entre +90° e +150°. A duração do QRS é normal. Há hipertrofia de VD, com ondas R dominantes em V4R e V1 e onda S dominante em V6. Quando o eixo de QRS no plano frontal é superior, deve-se pensar na associação com defeito do septo atrioventricular, particularmente em pacientes com síndrome de Down.

A ecocardiografia bidimensional transtorácica costuma permitir a demonstração da anatomia intracardíaca do defeito, assim como de anomalias associadas. Permite, também, determinar o grau de obstrução na via de saída do VD, o tamanho do anel valvar, do tronco e ramos pulmonares. Possibilita, ainda, definir a localização da comunicação interventricular que, na maioria das vezes, é grande e do tipo perimembranosa de via de saída.

O cateterismo cardíaco (Figura 4) e a angiografia são muitas vezes desnecessários para o planejamento pré-operatório de pacientes com TF, já que a ecocardiografia bidimensional é suficiente na maior parte das vezes para fornecer as informações anatômicas relevantes ao tratamento cirúrgico. Entretanto, pacientes submetidos previamente a um *shunt* sistêmico-pulmonar, ou ainda lactantes muito jovens candidatos à cirurgia corretiva podem necessitar estudo angiográfico complementar, especialmente na avaliação de estenoses pulmonares periféricas e colaterais sistêmico-pulmonares, ou para melhor definição da anatomia das artérias coronárias, quando não esclarecida adequadamente pela ecocardiografia.

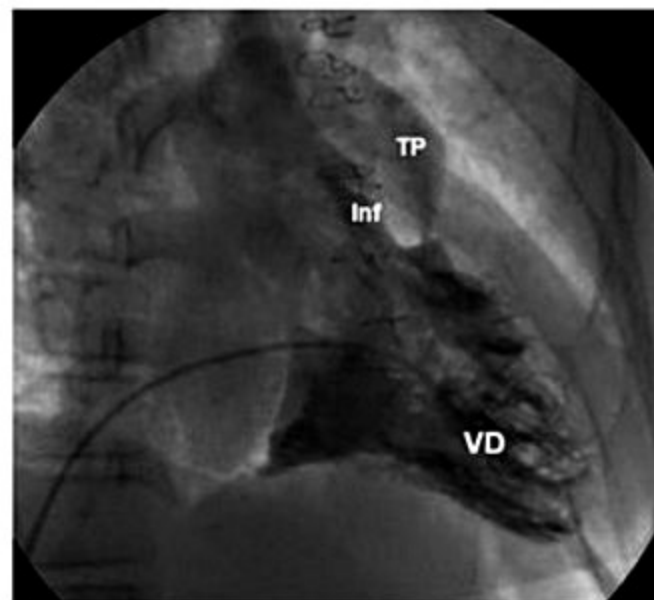



Figura 4. Ventriculograma direito, mostrando estenose subpulmonar importante. VD: ventrículo direito; Inf: septo infundibular: TP: tronco pulmonar.

Tratamento

Atualmente, a correção completa do defeito (fechamento da comunicação interventricular e ampliação da via de saída do VD) é realizada no primeiro ano de vida, com excelentes resultados e baixa mortalidade. Pacientes com TF, operados ou não, devem ser orientados quanto à profilaxia para endocardite infecciosa.

Evolução tardia

A maioria dos pacientes portadores de tetralogia de Fallot tem um excelente prognóstico pós-operatório. No entanto, o emprego do retalho transanular, usado para a ampliação da via de saída do VD, está associado ao desenvolvimento de insuficiência pulmonar residual. A resposta adaptativa do VD à sobrecarga de volume depende do grau e da duração do fluxo regurgitante. A dilatação crônica do VD leva à lentificação da condução interventricular, criando um substrato eletromecânico para circuitos de reentrada, o que ocasiona arritmias ventriculares sustentadas. Existe uma correlação entre a duração do QRS e a dilatação do VD. A duração de 180 ms ou mais está associada à ocorrência de arritmias ventriculares graves e à morte súbita[12].

A insuficiência pulmonar é bem tolerada durante anos pela maioria dos pacientes operados. Sintomas ocorrem quando há disfunção sistólica estabelecida, podendo ser irreversível nessa fase. As manifestações clínicas incluem intolerância ao esforço, ICC, arritmias atriais e ventriculares e morte súbita.

A definição do melhor momento para a indicação do tratamento cirúrgico é fundamental. Parece claro que a indicação baseada no aparecimento de sintomas pode permitir a ocorrência de disfunção ventricular direita irreversível, resultando em poucos benefícios à realização da cirurgia. Pacientes assintomáticos com insuficiência pulmonar grave isolada devem ser acompanhados com testes de esforço seriados e avaliação das dimensões do VD, com o objetivo de detectar a presença de disfunção e deterioração subclínica[13,14].

A ressonância magnética é atualmente considerada o padrão de referência na avaliação de volume e função de ambos os ventrículos, além de permitir a detecção de aneurismas e regiões acinéticas na via de saída do VD (Figura 5). Critérios aceitos para a indicação de troca da valva pulmonar em pacientes assintomáticos com insuficiência pulmonar importante incluem: volume diastólico final indexado do VD >150 mL/m², volume sistólico final indexado do VD > 80 mL/m², fração de ejeção do VD < 47%, fração de ejeção do VE < 55%, grande aneurisma na via de saída do VD, duração do QRS > 140 ms, taquicardia ventricular sustentada relacionada à sobrecarga de volume do VD[14].

Virtualmente, todo paciente submetido à correção total do defeito apresenta bloqueio de ramo direito. Além disso, pacientes podem apresentar obstrução na via de saída do VD e/ou comunicação interventricular residuais que, na presença de repercussão hemodinâmica significativa, podem requerer reintervenção cirúrgica.

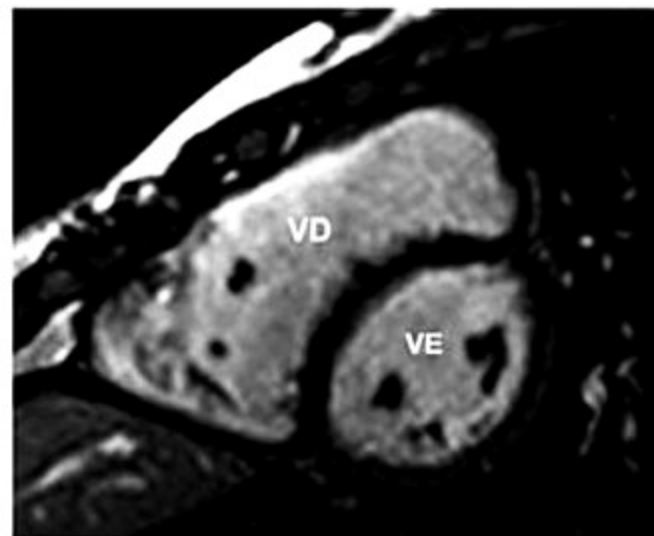



Figura 5. Ressonância magnética do coração de um paciente com insuficiência pulmonar grave, no pós-operatório tardio de correção da tetralogia de Fallot. Observa-se importante dilatação do VD. VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo.

Anomalia de Ebstein

Definição

A anomalia de Ebstein é uma má-formação congênita da valva tricúspide e do VD. A prevalência é de 0,01 por mil nascidos vivos. A morfologia da valva é variável e tipicamente ocorre o acolamento dos folhetos posterior e septal ao anel tricúspide e parcialmente ao endocárdio do VD. Dessa forma, a parte proximal do ventrículo torna-se "atrializada", a parte distal é pequena e, em alguns casos, consiste somente na via de saída ventricular (Figura 6). Oitenta por cento dos pacientes apresenta uma comunicação interatrial associada. Além disso, os defeitos mais frequentemente associados são: comunicação interventricular com ou sem atresia da valva pulmonar; atresia ou estenose da valva pulmonar e persistência do canal arterial.

Quadro clínico

A apresentação clínica da anomalia de Ebstein varia muito, dependendo do grau de acolamento e do estado

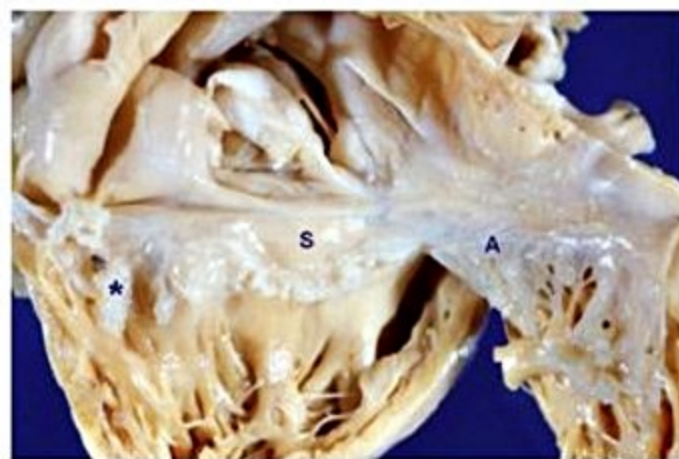



Figura 6. Espécime anatômico aberto, mostrando anomalia de Ebstein da valva tricúspide. Observam-se a cúspide anterior (A), a septal acoplada na parede do ventrículo direito (S) e a cúspide inferior displásica (*).

funcional dos folhetos. Pacientes com alterações discretas da valva permanecem assintomáticos. Aqueles com insuficiência grave e pressão do AD elevada têm *shunt* da direita para a esquerda pela CIA e apresentam cianose. Recém-nascidos com graves alterações apresentam cianose e ICC nas primeiras horas de vida. Pode haver uma melhora transitória nos primeiros dias com a queda da resistência vascular pulmonar, mas a condição clínica se agrava após o fechamento do canal arterial, com diminuição do fluxo sanguíneo pulmonar. Adolescentes e adultos geralmente procuram o médico por arritmias. Dispneia ao esforço, cianose e palpitações podem ter início insidioso. De 10 a 20% dos pacientes apresentam via anômala. Pacientes com CIA associada podem apresentar embolização paradoxal, abscesso cerebral e morte súbita.

O exame físico também varia com a gravidade das alterações da valva tricúspide. A cianose pode ocorrer ou não. Os pacientes podem apresentar uma onda "a" proeminente no pulso venoso jugular. Pode ou não haver um frêmito sistólico na bordo esternal esquerdo inferior. Na ausculta, é possível que se verifique desdobramento de primeira e segunda bulhas; terceira e quarta bulhas são frequentes. Um sopro sistólico de insuficiência tricúspide é comum, variando com a respiração e, às vezes, se associando a um sopro diastólico, sugerindo estenose tricúspide verdadeira ou relativa.

As complicações mais comuns são insuficiência tricúspide importante, disfunção ventricular direita, abscesso cerebral, embolia paradoxal, embolia pulmonar e taquiarritmias.

Exames complementares

O ECG revela hipertrofia atrial direita e bloqueio de ramo direito; pré-excitação tipo Wolf-Parkinson-White pode estar presente; a voltagem do QRS nas derivações direitas geralmente é baixa. A radiografia de tórax é um bom exame para avaliar a repercussão hemodinâmica do defeito e, nos casos graves, revela cardiomegalia massiva com redução da vascularidade pulmonar (Figura 7), que pode ser normal nos casos de menor repercussão. O ecocardiograma é capaz de identificar a anomalia com acurácia, definir a gravidade da repercussão hemodinâmica e indicar possíveis defeitos associados. O estudo eletrofisiológico pode ser necessário em pacientes sintomáticos com taquiarritmias para possível ablação de vias acessórias.

Tratamento

Muitos pacientes com anomalia de Ebstein são pouco sintomáticos e não necessitam de cirurgia. O tratamento cirúrgico está indicado nas seguintes condições:

1. Insuficiência tricúspide de grau moderado ou maior, com sintomas ou deterioração de classe funcional.
2. Presença de cianose.
3. Embolia paradoxal.
4. Arritmias supraventriculares não controladas.
5. Cardiomegalia assintomática progressiva (índice cardiotorácico > 65%), com ou sem diminuição da função sistólica do VD[15].

Figura 7. Radiografia do tórax de paciente com anomalia de Ebstein da valva tricúspide com importante repercussão hemodinâmica, mostrando grande cardiomegalia e trama vascular pulmonar reduzida.

Sempre que possível, a plastia da valva tricúspide é realizada, por apresentar baixa mortalidade e poucas complicações no longo prazo. Diversas técnicas de plastia já foram empregadas e, atualmente, a reconstrução da valva tricúspide com a técnica do Cone[16,17] vem sendo utilizada com bons resultados e baixa mortalidade, restaurando a área funcional do VD e permitindo remodelamento reverso do coração, além da melhora sintomática. Nos casos em que a plastia ou a reconstrução da valva não for possível, procede-se com a substituição valvar. Pacientes com taquiarritmias secundárias a vias anômalas têm indicação de ablação por cateter ou ainda, abordagem da arritmia concomitante à cirurgia.

Transposição corrigida das grandes artérias

Definição

A transposição corrigida das grandes artérias é uma anomalia rara, correspondendo a menos de 1% das cardiopatias congênitas. O AD está conectado ao ventrículo morfologicamente esquerdo, que origina a artéria pulmonar, e o AE, por sua vez, está conectado ao ventrículo morfologicamente direito, que dá origem à aorta, quase sempre situada anteriormente e à esquerda da artéria pulmonar. Portanto, existem discordâncias atrioventricular e ventrículo-arterial. Dessa forma, o retorno venoso sistêmico passa do AD para o VE e para a artéria pulmonar, e o retorno venoso pulmonar passa do AE para o VD e para a aorta, portanto, na direção normal.

Quadro clínico

A maioria dos pacientes apresenta um ou mais defeitos associados, sendo raros os indivíduos sem nenhum outro defeito. Esses indivíduos, muitas vezes, não são diagnosticados até a idade adulta. A dextrocardia ocorre em cerca de 20% dos casos. O quadro clínico depende dos defeitos associados. A comunicação interventricular ocor-

re em 70% dos pacientes. Quando o defeito é grande, esses pacientes se apresentam em IC nos primeiros meses de vida. Estenose pulmonar, em geral subvalvar, ocorre em 40% dos pacientes. A associação de comunicação interventricular e estenose pulmonar pode ser hemodinamicamente balanceada e acarretar em poucos sintomas. Alterações da valva tricúspide (sistêmica) ocorrem em 90% dos pacientes, às vezes, tipo Ebstein. O nó atrioventricular e o feixe de Hiss têm uma posição diferente do normal. O feixe penetrante é mais vulnerável e pode desenvolver fibrose com o avanço da idade. Existe uma incidência progressiva de bloqueio atrioventricular total, ao redor de 2% ao ano[15].

Exames complementares

A radiografia de tórax mostra o pedículo vascular retificado; a aorta ascendente não é visível à direita, e as convexidades correspondentes ao botão aórtico e tronco pulmonar estão ausentes à esquerda. O contorno do VE aparece mais verticalizado que o normal (Figura 8). O eletrocardiograma mostra ondas Q nas derivações precordiais direitas e ausentes nas esquerdas, já que a ativação septal ocorre da direita para a esquerda, pela inversão ventricular e dos ramos direito e esquerdo. Pode haver bloqueio atrioventricular de graus variados. O ecocardiograma permite a detecção do *situs* atrial e posição cardíaca, além da definição das conexões atrioventricular e ventrículo-arterial, da morfologia dos ventrículos, das valvas atrioventriculares e defeitos associados. A ressonância magnética pode ser realizada para confirmação da anatomia, além da avaliação funcional do ventrículo em relação a massa, volume e fração de ejeção. O Holter está indicado para pacientes com maior risco de arritmia.

História natural

A minoria dos pacientes pode ser relativamente normal do ponto de vista funcional, podendo sobreviver até a 7ª ou 8ª décadas quando sem defeitos associados. Pacientes com comunicação interventricular pequena, estenose pulmonar leve ou associação de comunicação interventricular e obstrução ao fluxo pulmonar de forma balanceada evoluem muito tempo sem sintomas. Disfunção do ventrículo sistêmico, geralmente associada à insuficiência da valva tricúspide, ocorre ao redor da quinta década. Arritmias e bloqueio atrioventricular total também são comuns. As causas da vulnerabilidade do VD (sistêmico) para desenvolver disfunção são ainda discutíveis. Parece claro que o VD, perfundido por uma única artéria, pode ter sua reserva de fluxo coronariano reduzida. Além disso, o aparecimento de insuficiência da valva atrioventricular sistêmica (tricúspide) está diretamente relacionado à piora da função ventricular direita[15,18].

Figura 8. Radiografia de tórax de paciente com transposição corrigida das grandes artérias mostrando o pedículo vascular retificado, as convexidades correspondentes ao botão aórtico e tronco pulmonar ausentes à esquerda e o contorno do ventrículo esquerdo mais verticalizado.

Tratamento

A indicação de tratamento cirúrgico depende da associação de defeitos e da repercussão hemodinâmica. Crianças com defeitos de grande repercussão hemodinâmica são geralmente operadas na infância. A presença de insuficiência da valva tricúspide e de disfunção do ventrículo sistêmico são fatores de risco para evolução pós-operatória desfavorável. De fato, a piora da insuficiência valvar leva à dilatação do VD, mudando sua geometria, o que piora a insuficiência, levando à maior dilatação ventricular. Adultos podem necessitar de substituição da valva tricúspide (sistêmica), que deve ser realizada antes que se desenvolva disfunção significativa do VD.

A perspectiva limitada após o tratamento cirúrgico convencional tem levado a um crescente interesse em uma alternativa de correção mais anatômica, que permitiria a conexão do ventrículo morfologicamente esquerdo à aorta. Essa estratégia tem a vantagem teórica de aliviar a sobrecarga hemodinâmica sobre o VD e a valva tricúspide, melhorando os resultados cirúrgicos e a sobrevida desses pacientes. Essa correção inclui um redirecionamento do retorno venoso sistêmico para a valva tricúspide e do retorno venoso pulmonar para a valva mitral (operação de Senning ou Mustard). Associa-se a operação de Jatene, indicada geralmente para a correção da transposição das grandes artérias no período neonatal. Nesse procedimento, a aorta e a artéria pulmonar são trocadas e as artérias coronárias, reimplantadas na "neoaorta". Trata-se de um procedimento complexo, passível de várias complicações no longo prazo. Experiências iniciais parecem encorajadoras, mas ainda não é claro se pacientes adolescentes e adultos seriam candidatos adequados para esse procedimento[18].

Considerações finais

Pacientes com cardiopatia congênita raramente podem ser considerados curados, apesar dos avanços no diagnóstico e nos tratamentos clínico e pós-operatório ocorridos nas últimas décadas. Apresentam frequentemente problemas clínicos no longo prazo, incluindo sequelas e defeitos residuais pós-operatórios, arritmias, disfunção ven-

tricular e, muitas vezes, uma ou mais reoperações, sem mencionar o impacto crescente de outros problemas cardiovasculares adquiridos, como a hipertensão arterial e a aterosclerose sobre a cardiopatia de base. Cardiologistas raramente têm um treinamento adequado no manejo desses pacientes, habitualmente não sentem-se aptos a acompanhá-los no longo prazo. Idealmente, deveriam ser atendidos em serviço terciário especializado em cardiopatias congênitas no adulto. Orientação quanto a planejamento familiar, atividade física, psicológica e profissional são essenciais para que esses indivíduos tenham uma qualidade de vida satisfatória, ainda que, muitas vezes, com limitações.

Referências bibliográficas

1. Hoffman JI. Incidence of congenital heart disease: I. Postnatal incidence. Pediatr Cardiol. 1995;16:103-13.
2. Anderson RH, Baker EJ, MaCartney FJ, Rigby ML, Shinebourne EA, Tynan M. Paediatric Cardiology, 3. ed. London: Churchill-Livingstone; 2009.
3. Geva T, Martins JD, Wald RM. Atrial septal defects. Lancet. 2014;383:1921-32.
4. Warnes CA. The adult with congenital heart disease: born to be bad? J Am Coll Cardiol. 2005;46:1-8.
5. Furlan AJ. Brief history of patent foramen ovale and stroke. Stroke. 2015;46(2): e35-7.
6. Katsanos AH, Spence JD, Bogiatzi C, Parissis J, Giannopoulos S, Frogoudaki A, et al. Recurrent stroke and patent foramen ovale: A systematic review and meta-analysis. Stroke. 2014;45:3352-9.
7. Patti G, Pelliccia F, Gaudio C, Greco C. Meta-analysis of net long-term benefit of different therapeutic strategies in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. Am J Cardiol. 2015 Mar 15;115(6):837-43.
8. Vergales JE, Gangemi JJ, Rhueban KS, Lim DS. Coarctation of the aorta – The current state of surgical and transcatheter therapies. Current Cardiology Reviews. 2013;9:211-9.
9. Warnes CA. Bicuspid aortic valve and coarctation: two villains part of a diffuse problem. Heart. 2003;89:965-6.
10. Curtis SL, Bradley M, Wilde P, Aw J, Chakrabarti S, Hamilton M, et al. Results of screening for intracranial aneurysms in patients with coarctation of the aorta. AJNR Am J Neuroradiol. 2012;33(6):1182-6.
11. Lee MGY, d'Udeken Y. Coarctation of the aorta can be no longer considered a benign condition. Heart, Lung and Circulation. 2014;23:297-8.
12. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, Siu SC, Hokanson JS, Poile C, et al. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. Lancet. 2000;356:975-81.
13. Apitz C, Webb GD, Redington AN. Tetralogy of Fallot. Lancet. 2009;374:1462-71.
14. Geva T. Repaired tetralogy of Fallot: the roles of cardiovascular magnetic resonance in evaluating pathophysiology and for pulmonary valve replacement decision support. Cardiovasc Magn Reson. 2011;13:9.
15. Baumgartner H. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (New version 2010). Eur Heart J. 2010;31:2915-57.
16. Da Silva JP, da Silva LF. Ebstein's Anomaly of the tricuspid valve. The cone repair. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Ann. 2012;15:38-45.
17. Dearani JA, Said SM, O'Leary PW, Burkhart HM, Barnes RD, Cetta F. Anatomic repair of Ebstein's malformation: lessons learned with Cone reconstruction. Annals Thorac Surg. 2013;95:220-8.
18. Hornung TS, Calder L. Congenitally corrected transposition of the great arteries. Heart. 2010;96(14):1154-61.

Terapia Intensiva em Cardiologia

Felipe Lourenço Fernandes
Maria Antonieta Albanez Albuquerque de Medeiros Lopes
Ludhmila Abrahão Hajjar

SUMÁRIO

Introdução

A existência de unidades de terapia intensiva (UTI) especializadas no atendimento a pacientes com doenças cardiológicas se faz necessária à medida que esta é a principal causa de óbito no Brasil e no mundo. O treinamento constante e a especialização no atendimento apontam melhores desfechos no tratamento da doença cardiovascular.

Neste capítulo, serão abordados os modos de monitoração do paciente cardiológico, as principais doenças encontradas em UTI cardiológicas, as peculiaridades da ventilação mecânica e dispositivos de assistência ventricular mecânica.

Dados epidemiológicos

As doenças do sistema cardiovascular são as principais causas de morte no Brasil e no mundo[1]. Existem mais de 25 mil leitos em UTI no Brasil, entretanto o número exato dos destinados à cardiologia não é conhecido[2]. Atualmente, muitos hospitais têm um setor separado para portadores de afecções cardiológicas (doenças coronárias, insuficiência cardíaca [IC] e arritmias). Esse cuidado especial com pacientes cardiológicos tem ocorrido devido à maior demanda e à tentativa de especialização da equipe responsável por este tipo de paciente.

Monitoração hemodinâmica

A monitoração hemodinâmica do paciente crítico é avaliada pela clínica, exame físico, exame laboratorial e monitores diversos. Alguns parâmetros clínicos que sugerem a diminuição da perfusão são oligúria, diminuição do nível de consciência e perfusão capilar lentificada, além de pele fria. Exames laboratoriais que possam sugerir alteração na perfusão são aumento do lactato sérico e baixa saturação venosa central. Ainda assim, esses parâmetros carecem de boas sensibilidade e especificidade, além de estarem alterados apenas tardiamente. Deste modo, monitores que avaliem o débito cardíaco (DC) podem ser úteis no tratamento do cardiopata. Pacientes com disfunção ventricular representam o grupo de maior risco para descompensação cardíaca pelo fato de não tolerarem grandes variações volêmicas, e para este controle frequentemente, é empregada a monitoração hemodinâmica. Vários são os parâmetros analisados e os tipos de monitoração empregadas, mais ou menos invasivos.

A frequência cardíaca (FC) muito elevada ou muito baixa pode comprometer o DC. As drogas vasoativas podem melhorar o DC via mecanismo cronotrópico (FC) ou inotrópico (melhora do volume sistólico [VS]).

A pressão arterial média entre 65 e 85 mmHg não parece alterar a função renal e a metabólica. Porém, não há um valor absoluto de PA ideal, pois varia para cada indivíduo. Variação no retorno venoso consequente à mu-

dança na pressão intratorácica com respiração pode ser utilizada para avaliar hipovolemia[3].

A pressão venosa central (PVC) é equivalente à pressão no átrio direito (exceto na trombose de veia cava) e estima a pré-carga do ventrículo direito (VD). A medida da PVC é complexa, e avaliada ao final da expiração na base da onda "c". A onda "a" resulta da contração atrial; a onda "c" coincide com o fechamento da valva tricúspide; a onda "v" ocorre no enchimento atrial. As ondas "y" e "x" são ondas descendentes, que ocorrem, respectivamente, após as ondas "c" e "v", conforme verificado na Figura 1[4]. Os determinantes fisiológicos da PVC são múltiplos e não são constantes. A PVC é determinada pela interação do retorno venoso e da complacência vascular. A avaliação deve ser dinâmica e o melhor parâmetro a ser avaliado é a variação. A avaliação pode ser limitada em pacientes com insuficiência tricúspide (onda "v" gigante) e para avaliação de pré-carga de ventrículo esquerdo é necessário que as pressões nas câmeras direitas estejam normais.

Cateter da artéria pulmonar (CAP [Swan Ganz]) pode ser visualizado na Figura 2[4]. Connors et al. publicaram estudo em 1996 avaliando a associação de CAP em 24 horas na UTI. Estudo prospectivo multicêntrico com inclusão de 5.735 pacientes após ajuste de variáveis mostrou que o CAP aumentou tempo de internação intra-hospitalar, mortalidade e custos. Depois deste surgiram vários outros para avaliar CAP com problemas no desenho do estudo, randomização e heterogeneidade. Para pacientes de alto risco, o benefício de CAP é evidente. Dados de banco de trauma nacional com 53.312 pacientes mostrou benefício do CAP nos mais graves e com idade acima de 60 anos. Estudos retrospectivos mostraram ausência de redução na terapia guiada por esse dispositivo, entretanto questiona-se o desenho do estudo, um deles é o ESCAPE. Estudos revelam erro na mensuração em até 13%. Indubitavelmente é um procedimento de riscos: arritmias, infecção, trombose, ruptura do VD[5]. A individualização e a associação de parâmetros com boa interpretação podem ser úteis principalmente na monitoração de disfunção cardíaca e pulmonar. A decisão de colocar um cateter na artéria pulmonar deve ser baseada em uma pergunta específica sobre o estado hemodinâmico de um paciente que não possa ser satisfatoriamente respondida pela avaliação clínica ou por método não invasivo. Se a resposta poderia mudar a conduta, a colocação do cateter está indicada. A Sociedade Americana de Anestesiologia indica o CAP em pacientes de alto risco cirúrgico submetidos a procedimentos de alto risco. Esse método ajuda a classificar o tipo do choque: distributivo, cardiogênico, obstrutivo, hipovolêmico; além de ajudar na diferenciação entre edema pulmonar cardiogênico e não cardiogênico e guiar em relação à volemia.

As medidas de pressão disponíveis são pressão do átrio direito, pressão da artéria pulmonar sistólica e diastólica e a pressão venosa pulmonar, também chamada pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP), obtida com a insuflação do balonete distal do cateter e que permite predizer, em condições ideais, a pressão venosa do átrio esquerdo e a pressão diastólica final do ventrículo esquerdo, um dado da pré-carga do ventrículo. Outro dado que pode ser obtido é a saturação venosa mista de O_2 (SvO_2) pela via distal do cateter, pelo qual se pode obter DO_2 (oferta de oxigênio), VO (consumo de oxigênio) e percentual de *shunt* pulmonar. Os dados pressóricos po-

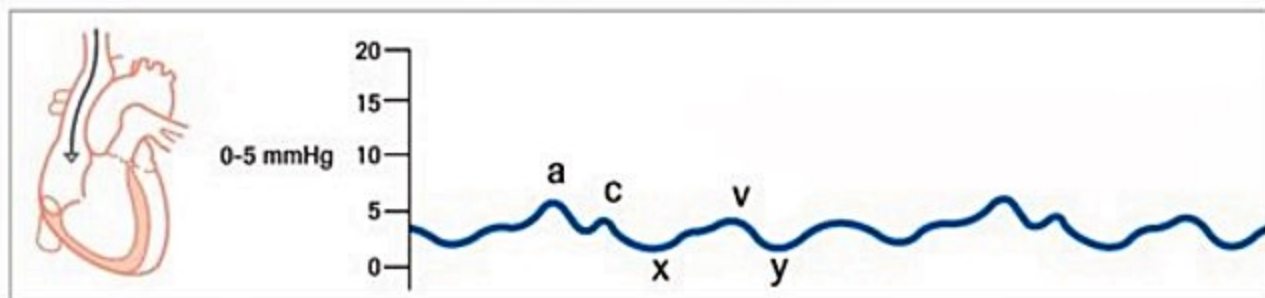



Figura 1. Curva venosa central.

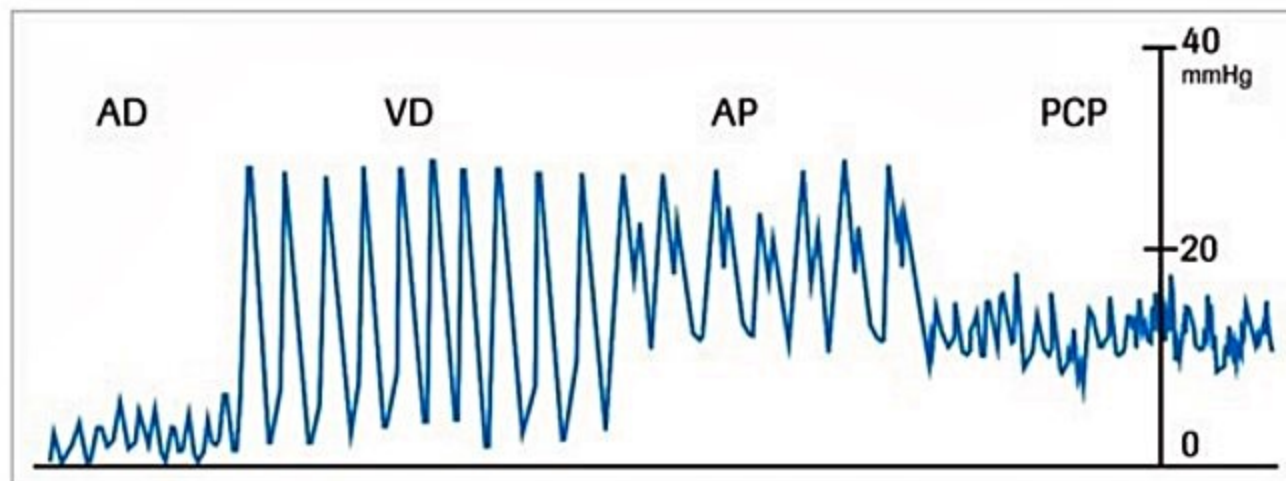



Figura 2. Medidas do Swan-Ganz. AD: átrio direito; AP: artéria pulmonar; PCP: pressão capilarpulmonar; VD: ventrículo direito.

dem ser obtidos simultaneamente, uma vantagem do método. A aferição do DC ocorre por termodiluição, baseada nos princípios de Stewart-Hamilton. Um líquido de temperatura diferente do sangue é injetado na via proximal do cateter e um termístor localizado na ponta do cateter detecta a diferença de temperatura do sangue e calcula o débito de forma intermitente.

Débito cardíaco e volume sistólico

O DC normalmente varia de 4 a 6,5 litros por minuto. A mensuração do DC requer o acesso a toda circulação e a combinação de outros parâmetros hemodinâmicos (FC, pressão arterial sistólica [PAS], PVC, PAP, pressão de cunhamento). A monitoração do DC em paciente crítico é importante, já que diminuído aumenta a mortalidade. O fato é que os métodos de avaliação podem apresentar erros. Os novos métodos de avaliação são menos invasivos. O DC é calculado pelo produto da FC pelo VS. Mudanças na FC não necessariamente melhoram linearmente o DC, pois o enchimento ventricular é influenciado pelo tempo, logo, pode estar prejudicado nas taquicardias. A importância na monitoração hemodinâmica deve-se principalmente para a análise e a melhora do VS para o melhor DC. O princípio de Fick, utilizado nas monitorações hemodinâmicas, permite calcular, em separado, o fluxo pulmonar (QP) e o fluxo sistêmico (QS). Daí derivam as respectivas resistências pulmonares e sistêmicas (RVP e RVS) e as relações entre elas e os fluxos. Historicamente, este método era baseado na captação de oxigênio pelos pulmões com necessidade de cateterização da artéria pulmonar para amostra do sangue venoso misto. Por muito tempo foi o padrão-ouro, porém o consumo de oxigênio em pulmões inflamados prejudicava a análise. Atualmente utiliza-se o método de Fick indireto e métodos de termodiluição[4]. A Tabela 1 mostra os valores normais dos parâmetros hemodinâmicos.

Considerando que os demais parâmetros se mantêm estáveis, a saturação venosa mista pode ser um indicador indireto do DC. Quando alguma dessas variáveis muda significativamente, o valor da SvO_2 não necessariamente variou pela alteração do DC e isso deve ser considerado. O objetivo é que a SvO_2 esteja maior que 70% e o lactato sanguíneo menor que 2 mg por dL, sendo que a SvO_2 pode estar aumentada em pacientes graves com taxa de extração baixa por disfunção mitocondrial (sepse, grande queimado) e nesses casos isoladamente não pode ser utilizada como parâmetro de perfusão adequada[4].

A pressão diastólica final pode estar subestimada na disfunção diastólica, insuficiência aórtica, insuficiência pulmonar, bloqueio de ramo esquerdo e pós-pneumectomia. A pressão diastólica final pode estar superestimada no aumento da pressão expiratória final, hipertensão pulmonar, doença venoclusiva pulmonar, estenose mitral, defeito do septo ventricular e taquicardias.

A monitoração do DC por termodiluição mensura o débito do VD. Então, não pode haver *shunt* intracardíaco, pois nesses casos os débitos de VE e VD estarão diferentes. Se o *shunt* for direito-esquerdo, por exemplo, pode superestimar o débito de VE. Fatores que influenciam a acurácia da termodiluição na mensuração do DC são *shunt* intracardíaco, insuficiência da valva tricúspide ou pulmonar, disseminação inadequada da termodiluição, disfunção do termístor (trombo), influência do ciclo respiratório[4]. A monitoração do DC por termodiluição contínua apresenta atraso de 5 a 15 minutos. Diluição com lítio: usuários de lítio e bloqueadores musculares não despolarizantes apresentam contraindicação a esse tipo de monitoração.

Monitorização minimamente invasiva

Sistema LiDCO®

O sistema LiDCO® utiliza um complexo algoritmo baseado na força do pulso da artéria radial e não na mor-

Tabela 1. Valores normais de parâmetros hemodinâmicos medidos e calculados

Pressão arterial sistêmica (PAS)	Sistólica	100-140 mmHg
	Diastólica	60-80 mmHg
	Média (PAM)	70-100 mmHg
Pressão de artéria pulmonar (PAP)	Sistólica	25-35 mmHg
	Diastólica	6-12 mmHg
	Média (PAPm)	15-20 mmHg
	Pressão média de capilar pulmonar (PCP)	8-12 mmHg
	Pressão média de átrio direito (PAD)	5-10 mmHg
	Índice cardíaco (IC) = débito cardíaco (DC)/superfície corpórea	2,8-4,2 L/min/m²
	Índice de volume sistólico (IVS) = IC/frequência cardíaca (FC)	30-70 mL/m²
	Índice de trabalho sistólico de ventrículo esquerdo (ITSVE) = [IVS x (PAM – PCP)] x 0,0136	40-65 g – m/m²
	Índice de trabalho sistólico de ventrículo direito (ITSVD) = [IVS x (PAPm – PAD) x 0,0136]	8-12 g – m/m²
	Resistência vascular sistêmica (RVS) = [(PAM – PAD)/DC] x 80	900-1.400 dinas/s/cm⁻⁵
	Resistência vascular pulmonar (RVP) = [(PAPm – PCP)/DC] x 80	150-250 dinas/s/cm⁻⁵

fologia da curva arterial para calcular o volume sistólico e, portanto, o DC. A calibração com cloreto de lítio injetado em veia periférica é necessária, construindo uma curva de diluição do lítio semelhante à termodiluição. Além do cálculo do DC, o monitor permite cálculo do volume sanguíneo intratorácico que pode orientar a terapêutica hídrica em pacientes com síndrome de angústia respiratória aguda ou edema pulmonar cardiogênico. O estudo da morfologia da onda de pulso permite calcular dois importantes índices dinâmicos de monitoração: variação da pressão de pulso (VPP) e variação do volume ejetado (VVE), utilizados para predizer a resposta hemodinâmica a um desafio de volume. O sistema utilizado não necessita de uma perfeita curva de pulso arterial, pois a análise é feita pela força do pulso e não pela morfologia[5]. Entretanto, há uma série de substâncias que podem interferir na calibração, como uso prévio de lítio e bloqueadores neuromusculares não despolarizantes (competem na captação do lítio). Existem poucos trabalhos randomizados na literatura em relação ao uso em pacientes instáveis e provavelmente nessas condições a calibração do DC deverá ser feita com intervalo menor que o recomendado de oito horas. Em pacientes com insuficiência valvar ou *shunting* intracardíaco, o volume sistólico pode ser subestimado[6].

Sistema PICCO

O sistema PICCO utiliza o cateter via artéria femoral ou via artéria axilar e utiliza a termodiluição transpulmonar pela infusão de soro em temperatura diferente da do sangue para aferição do DC. A aferição do DC contínuo é realizada utilizando a morfologia da curva de pulso arterial. Esse sistema precisa ser recalibrado a cada 8 horas e a cada mudança clínica. O sistema permite calcular a VPP e a VVE de forma muito similar ao LiDCO®, mas permite também o cálculo dos volumes de compartimento intravascular, como o volume diastólico global final (volume diastólico das quatro câmaras cardíacas) e índice do volume cardíaco intratorácico (volume sanguíneo nas quatro câmaras e nos vasos pulmonares), que são utilizados como medidas de pré-carga. O cálculo do líquido extravascular pulmonar permite quantificar o grau de edema pulmonar, assim como a permeabilidade vascular pulmonar (índice de permeabilidade vascular pulmonar)[7].

Análise contínua do pulso (Vigileo®/FloTrac™)

Em 1983, Wessiling et al. publicaram um algoritmo de avaliação matemática do volume sistólico e pressão em forma de onda. Esse método não necessita de calibração do DC e, portanto, não necessita de acesso venoso central ou periférico. A calibração do aparelho é realizada por algoritmos que envolvem dados antropométricos do paciente (idade, sexo, altura e peso) e a análise da forma do pulso arterial. Além dos dados e DC contínuo, o sistema fornece a VPP e a resistência vascular sistêmica. As vantagens do método são: monitoração contínua e uso de cateteres comuns da UTI (não necessita de cateter da artéria pulmonar). Porém, é incapaz de avaliar a resposta ao volume durante a ventilação, e apresenta acurácia questionável com variações grandes da pressão arterial (PA) e no uso de vasoconstritor.

Doppler esofágico

Fornece monitoração contínua do DC por ultrassonografia (US) na aorta torácica descendente, inserido 35 cm a partir da arcada dentária (T5-T6). É importante observar que, como está localizado na aorta descendente, avalia apenas uma fração do DC. Assim, para avaliação do débito total é calibrado avaliando o fator ou é utilizada uma constante de 1,4. Esse método não é válido em insuficiência ou estenose da valva aórtica e alterações na aorta torácica. A desvantagem do método: desconforto em paciente que não esteja em assistência ventilatória e não esteja sedado. As vantagens: fácil de utilizar, pouco invasivo e seguro.

Revisão recente comparando 25 estudos não mostrou diferença entre mensurações de Doppler e métodos de análise de termodiluição. Esse sistema é particularmente útil na avaliação de monitoração da resposta a volume quando se utiliza a manobra de elevação passiva das pernas e na avaliação do volume, já que possui como parâmetros adicionais velocidade de pico, fluxo de aceleração e FC correlacionados com tempo[8].

Bioimpedância

Primeiramente descrita por Kubicek, está associada e baseada na mudança da impedância elétrica da cavidade torácica durante a sístole ventricular, com eletrodos fixados à pele. É um sistema não invasivo que avalia cada ciclo cardíaco e processa um valor médio contínuo dos batimentos cardíacos. A biorreactância consiste no aprimoramento da técnica, permitindo analisar as mudanças de amplitude e frequência dos impulsos elétricos, reduzindo interferências elétricas[9].

Monitoração cardíaca por CO_2 exalado

Baseia-se no método de Fick modificado e não necessita de cateterização pulmonar. Esse método tem como vantagens não ser invasivo e a monitoração ser contínua. As desvantagens são: alto custo; apenas pacientes intubados; acurácia questionável na lesão pulmonar. O risco é incerto em pacientes com hipercapnia e com aumento da pressão intracraniana.

Ecocardiograma transtorácico (ECO-TT)

A história do ecocardiograma tem início em 1954 com a colaboração dos doutores Edler e Hertz, em Lund, Suécia. O FoCUs (*Focused Cardiac Ultrasound*), a beira do leito, é utilizado por intensivistas e tem algumas dificuldades, principalmente em relação à janela do paciente avaliado, além de ser operador-dependente. São avaliados principalmente: dimensões do ventrículo esquerdo

(VE) e função sistólica; função sistólica do VD; *status* do volume; derrame pericárdico e tamponamento. Podem ser avaliadas também disfunção valvar e disfunções ventriculares, além de ser muito utilizado após o transplante cardíaco para avaliar suspeita de rejeição. A avaliação do DC pelo cálculo do volume sistólico medido no trato de saída de VE (integral velocidade-tempo [VTI]) pode ser utilizada como parâmetro para a avaliação das medidas dinâmicas de resposta a volume[10].

O Quadro 1 resume os principais métodos de monitoração cardíaca com vantagens e desvantagens inerentes[11].

Principais doenças na UTI cardiológica

Síndrome coronária aguda – cuidados na UCO

Os diferentes tipos de síndrome coronária aguda (SCA) e o tratamento fogem do escopo deste capítulo e por isso serão abordados em outra parte do livro. Neste capítulo serão abordadas algumas particularidades em relação à necessidade de internação em UTI, tempo de internação e cuidados especiais no paciente pós-infarto agudo do miocárdio (pós-IAM).

Pacientes classificados com SCA de baixo risco não necessitam de monitoração em UTI. Por outro lado, todos os pacientes com SCA de risco intermediário e alto devem ser internados em unidade coronariana de terapia intensiva (UCO) sempre que possível. O paciente deve permanecer internado neste ambiente pelo menos até que a conduta definitiva seja tomada. Nos casos de IAM com supradesnivelamento do segmento ST, o paciente deverá permanecer internado até o 3º ao 5º dia se Killip I, sem arritmias ou instabilidade hemodinâmica. Caso o paciente apresente alguma complicação, esse tempo será aumentado. Nos casos de IAM sem supradesnivelamento do segmento ST e angina instável sem evidência de lesão miocárdica, o tempo de internação dependerá da proposta de tratamento indicado. Em caso de intervenção coronária percutânea (ICP), o paciente deve voltar à UCO após o procedimento. Caso não ocorram complicações, como instabilidade hemodinâmica e/ou elevação de marcadores bioquímicos de lesão miocárdica (aumento de 5 vezes o limite superior da normalidade), o paciente deve receber alta da UCO no dia seguinte. Quando a opção de tratamento for revascularização miocárdica cirúrgica, o paciente deve idealmente permanecer na UCO até o momento da cirurgia. Nos casos em que o tratamento clínico medicamentoso for o indicado, o paciente deve receber alta da UCO no dia seguinte ao da tomada dessa decisão, desde que estável e sem necessidade de medicação intravenosa[1].

A fisioterapia respiratória e motora, além de psicologia, nutricionista e enfermagem especializada no cuidado do paciente cardiológico, é necessária e aumenta a probabilidade de sucesso no tratamento desses doentes[12].

Insuficiência cardíaca

A IC é uma síndrome comum e complexa, caracterizada por anormalidade estrutural e funcional, que ocasiona fornecimento inadequado de sangue para o suprimento das necessidades metabólicas teciduais, ou que só consegue fazê-lo à custa de elevadas pressões de enchimento ventricular. A mortalidade da IC se modificou ao

Quadro 1. Monitores de débito cardíaco

Monitor de DC	Vantagens	Desvantagens
Cateter da artéria pulmonar (CAP)	Avaliação da PVC Avaliação da RVS	Invasivo (cateterização do VD) Arritmias Infarto pulmonar
PICCO	Tempo real, fácil de utilizar Monitoração intermitente e contínua da VPP, VVE, pressão diastólica final global, volume pulmonar extravascular, RVS	Canulação arterial central Arritmias podem alterar a curva da onda de pulso
LIDCO	Monitoração da VPP, VVE e RVS Intermitente ou contínua	Contraindicação: usuários de lítio e relaxante muscular não despolarizante Prejudicado em arritmias
Flotrac	VPP e VVE	Prejudicado em arritmias e extremos de PA
Doppler esofagiano	Pouco invasivo	Prejudicado na insuficiência aórtica Caro
Ecocardiograma	Informação detalhada	Depende da janela Operador-dependente
Biorreatância	Não invasivo Contínuo Sensor em qualquer lugar do tórax	Sinal falha após 24 h Caro
Bioimpedância	Contínuo	Falha após 24h
Princípio de Fick	Fácil	Não avalia VPP ou VVE Prejudicado por *shunt* Inadequado na instabilidade

longo dos anos, mas continua sendo semelhante a muitos casos de câncer e aids. Na década de 1990, aproximadamente 70% dos pacientes com diagnóstico de IC morriam após 5 anos. Atualmente 50% morrem em 5 anos, enquanto metade dos pacientes com CF IV estará morta em 1 ano. Isso faz com que seja cada vez mais comum a procura por atendimento médico de casos de IC descompensada. A IC aguda é definida quando ocorre instalação ou mudança dos sinais e sintomas de maneira abrupta, com necessidade de intervenção médica imediata. A maioria dos pacientes que procura o pronto-socorro (PS) por conta de IC apresenta doença cardíaca preexistente que por algum motivo foi descompensada. Menos de 20% dos casos de IC do PS são casos novos (IC *de novo*). A mortalidade hospitalar da IC aguda no Brasil é alta (15 a 20%) e mesmo os pacientes que recebem alta hospitalar apresentam prognóstico muito ruim, com taxa de reinternação de aproximadamente 40% em 90 dias.

A IC é caracterizada por baixo DC que leva à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e do sistema simpático com liberação de altas concentrações de catecolaminas, levando o paciente a um estado de vasoconstrição sistêmica, aumento da FC, retenção de sódio e água e aumento do volume circulante (pré-carga). Essas alterações são benéficas no primeiro momento, pois fazem com que o DC seja mantido, entretanto, no decorrer da doença, há hipertrofia muscular e deterioração da função cardíaca.

É importante lembrar que existem diferenças entre a IC e o choque cardiogênico: o último é uma condição cardíaca mais avançada, levando à má perfusão, disfunção orgânica e hipotensão (PAS < 80 a 90 mmHg). Os sintomas encontrados na IC são dispneia, fadiga, dispneia paroxística noturna e ortopneia. Os principais achados do exame físico são *ictus* cardíaco desviado para a esquerda e para baixo, presença de B3, galope na ausculta cardíaca, estase jugular (EJ) e refluxo hepatojugular (RHJ). Outros parâmetros de perfusão periférica devem ser avaliados na admissão deste paciente: extremidades, tempo de enchimento capilar, nível neurológico, pulsos distais (pediosos), pressão arterial e pressão proporcional de pulso (PAS – PAD/PAS). O pulso pedioso palpável e PPP > 25% são sinais de DC maior que 2,2 litros/minuto e são sinais de perfusão adequada. Esses sinais e sintomas permitem classificar o paciente de acordo com a perfusão e a volemia, conforme os Quadros 2 e 3.

As principais indicações de internação em UTI são os pacientes que se apresentam com perfil C (úmido e frio) e o paciente com perfil B refratário às medidas iniciais. O manejo geral do paciente com IC será abordado em capítulo específico. Algumas características específicas da abordagem do paciente com perfil C internado na UTI serão abordadas neste capítulo.

O manejo dos pacientes com IC perfil C internados em UTI vai depender basicamente de qual o plano terapêutico proposto. Pacientes com IC terminal muitas vezes são dependentes de inotrópicos e podem apresentar instabilidade hemodinâmica durante a tentativa de desmame. Não

Quadro 2.

Sinais de baixa perfusão	Sinais de hipervolemia
▪ Tempo de enchimento lentificado ▪ Extremidades frias ▪ Oligúria ▪ Confusão mental ▪ Pressão de pulso pinçada ▪ Pressão de pulso proporcional < 25% ▪ Hipotensão	▪ Estase jugular ▪ Refluxo hepatojugular ▪ Estertores pulmonares ▪ Ascite ▪ Derrame pleural ▪ Edema de membros inferiores ▪ B3

Quadro 3.

	Congestão ausente	Congestão presente
Perfusão periférica adequada	A	B
Perfusão periférica ruim	C	L

existe nenhum protocolo validado de desmame de inotrópicos descrito na literatura. De modo geral, o desmame deve ser tentado quando o paciente apresentar hemodinâmica estável (PA adequada, débito urinário satisfatório, extremidades quentes, ausência de confusão mental) e micro-hemodinâmica sem alteração (lactato normal, sem alteração da função renal, saturação venosa central > 65%).

Para maior probabilidade de sucesso no desmame recomenda-se que antes a volemia esteja otimizada e a pós-carga reduzida ao máximo tolerado para diminuir o trabalho cardíaco e tentar diminuir a chance de falha de desmame. Os pacientes com IC perfil C estão hipervolêmicos por definição e, portanto, devem ser tratados com diuréticos para balanço hídrico negativo. As opções terapêuticas são diuréticos de alça (furosemida), tiazídicos e espironolactona. A associação das três classes de diuréticos aumenta de maneira substancial o débito urinário. Cuidado especial deve ser tomado em pacientes internado por muito tempo e com balanço negativo constante. Esses pacientes podem estar hipovolêmicos e apresentar falha do desmame de inotrópicos por conta de hipovolemia. *Leg raising* positivo, delta-PP e parâmetros clínicos podem sugerir hipovolemia. Nesses pacientes, pode ser realizada uma prova volêmica.

Após a estabilização clínica, deve ser iniciado vasodilatador oral para que a pós-carga cardíaca seja diminuída e o trabalho cardíaco otimizado com menor consumo de oxigênio. Isso aumenta a probabilidade de sucesso no desmame de dobutamina. O desmame deve ser realizado de maneira lenta e gradual com reavaliação constante dos parâmetros citados. Não existe uma regra para a dosagem de inotrópico a ser desmamado por dia, entretanto não é recomendado diminuir mais que 5 mcg/kg/min de dobutamina por dia, salvo em raras exceções.

Pacientes com IC perfil C e baixa dose de inotrópicos podem ser manejados apenas com acesso central, entretanto, para aqueles com PA limítrofe pode ser necessária a passagem de cateter arterial para titulação adequada de

vasodilatadores e inotrópicos. Além disso, a dificuldade na avaliação de volemia do paciente pode indicar necessidade de um CAP para avaliação da pressão de oclusão da artéria pulmonar (*wedge*), conforme explicado no item sobre monitoração hemodinâmica.

Choque cardiogênico

O choque cardiogênico é uma condição clínica de alta letalidade resultante de uma condição cardíaca patológica que resulta em redução importante do DC, levando à diminuição da oferta de oxigênio e à hipotensão. Essa situação gera um círculo vicioso de ativação inflamatória, isquemia e disfunção miocárdica progressiva que, caso não revertido, ocasionará disfunções orgânicas múltiplas. Esta condição está associada a IAM, cardiopatias terminais e doenças cardíacas estruturais, com mortalidade hospitalar maior que 50%[13,14]. Um dos pontos mais importantes em relação ao choque cardiogênico é a diferenciação da IC perfil C (frio e úmido), conforme explicado no item anterior. O manejo de ambas as patologias, apesar de terem muitas características em comum, apresenta terapia e prognóstico diferentes.

O choque cardiogênico é uma condição de disfunção permanente ou temporária de todo o sistema circulatório, caracterizado por hipotensão arterial (PA sistólica < 80 a 90 mmHg) e má perfusão (lactato aumentado, diminuição do débito urinário, confusão mental e pele fria). O mecanismo inicial do choque cardiogênico geralmente é a falha do VE em desempenhar a sua função, gerando subsequentes mecanismos compensatórios que contribuem para o desenvolvimento e a manutenção do colapso circulatório.

Os critérios diagnósticos do choque cardiogênico estão na Quadro 4.

O manejo medicamentoso inicial de pacientes com choque cardiogênico deve focar no aumento do DC e na diminuição das complicações (hipoxemia e distúrbios hidroeletrolíticos, entre outros). A administração de oxigênio deve ser rápida e oferecida a todos os pacientes durante a primeira avaliação clínica, a fim de diminuir a hipertensão pulmonar secundária à hipoxemia. O uso de ventilação não invasiva (VNI) não é encorajado na vigência de choque cardiogênico, pois a falha deste método pode levar à falência respiratória aguda com rápido desenvolvimento de parada cardiorrespiratória (PCR). A VNI, além de possibilitar maior oferta de oxigênio aos tecidos, diminui o trabalho da musculatura respiratória, diminuindo o consumo corpóreo de oxigênio e diminuindo a pós-carga do VE pela pressurização intratorácica.

A avaliação da volemia é um dos maiores desafios para o intensivista. O teste com infusão de volume pode ser tentado na presença de choque sem sinais clínicos de hipervolemia, entretanto deve ser interrompido imediatamente caso exista suspeita de edema agudo de pulmão ou ausência de resposta hemodinamicamente favorável.

Os betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio e vasodilatadores sistêmicos devem ser evitados por conta do efeito inotrópico negativo e por levarem a piora do choque[16].

Em relação ao uso de inotrópicos e vasodilatadores, uma recente metanálise publicada não conseguiu demonstrar redução de mortalidade com estes medicamentos[17]. Apesar disso, pela capacidade de aumentar o índice cardíaco e provocar vasodilatação periférica, com diminuição da pós-carga e otimização do trabalho cardíaco, a dobutamina é o inotrópico mais habitualmente empregado no tratamento do choque cardiogênico. Entretanto, os inotrópicos levam ao aumento da FC e maior incidência de arritmias ventriculares com aumento no consumo de oxigênio pelo miocárdio.

Em pacientes com choque cardiogênico secundário a IAM, parte fundamental do tratamento é o alívio da isquemia da maneira mais rápida possível. Deve ser instituída toda terapia padrão para síndromes coronárias com antiagregação dupla, anticoagulação plena, estatina, além de reperfusão imediata por angioplastia percutânea ou revascularização cirúrgica. Os únicos medicamentos a serem evitados no contexto de SCA levando ao choque cardiogênico são os betabloqueadores, bloqueadores do canais de cálcio, nitratos, opiáceos e inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA). Apesar de fibrinolíticos serem encorajados na vigência de SCA com supradesnivelamento do segmento ST para prevenção de choque cardiogênico, nenhum trabalho demonstrou que a terapia fibrinolítica em pacientes com choque cardiogênico já estabelecido traga diminuição da mortalidade[18,19].

A morte por choque cardiogênico habitualmente é consequência da deterioração hemodinâmica, síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (SDMO) e resposta inflamatória sistêmica exacerbada[20,21]. Desta forma, a interrupção desse ciclo vicioso antes da instalação da disfunção de múltiplos órgão e sistemas é a única opção terapêutica capaz de reduzir a mortalidade. Melhorar o DC e a perfusão tecidual é a pedra fundamental no tratamento do choque cardiogênico. Para isso, diversas opções de tratamento de suporte circulatório mecânico têm surgido nas últimas décadas, conforme explicado nos capítulos subsequentes.

Quadro 4. Critério diagnósticos para choque cardiogênico

- PAs < 80-90mmHg por 30 min ou queda na PAm maior que 30 mmHg em relação à basal
- Extremidades frias ou débito urinário < 30 mL/h
- Frequência cardíaca > 60 batimentos por minutos
- Índice cardíaco ≤ 1,8 a 2 L/min.m² sem inotrópico ou ≤ 2 a 2,2 L/min/m² com suporte
- Pressão de oclusão de artéria pulmonar (capilar) ≥ 15 mmHg

Baseado em artigo Cooper HA et al.[15]

Insuficiência de ventrículo direito

A insuficiência do ventrículo direito (IVD) é uma síndrome clínica definida pela incapacidade desta câmara de promover adequado fluxo sanguíneo para a circula-

ção pulmonar com PVC normal. Fisiopatologicamente, este problema é decorrente da combinação de aumento da pós-carga ventricular direita e diminuição da contratilidade do VD[22]. Essa ainda é uma enfermidade com alta morbimortalidade, principalmente quando não reconhecida.

A IVD leva à congestão venosa e hipoperfusão sistêmica. A primeira medida após o reconhecimento dessa situação é tratar a causa de base que levou à disfunção ventricular (IAM, hipertensão pulmonar, tromboembolismo pulmonar, cardiomiopatias, doenças congênitas e valvares, além de sepse). Além disso, na maioria das vezes, o manejo inicial deverá ser feito com vasodilatadores pulmonares, diuréticos e inotrópicos até a estabilização clínica. Em casos refratários, podem ser necessários dispositivos de assistência ventricular direita[22].

De maneira prática, o manejo da IVD na UTI consiste em identificar anormalidades da função ventricular direita ou circulação pulmonar, tentar diagnosticar a etiologia que levou à disfunção aguda do VD, otimização da pré-carga e utilização de inotrópicos e assistência ventricular em casos selecionados. O uso de cateter venoso central é mandatório para o manejo destes pacientes, conforme explicado na sessão de monitoração do paciente cardiológico.

A maioria dos sinais e sintomas de IVD é inespecífica e, portanto, para que o diagnóstico da etiologia da IVD seja realizado é necessário que o médico esteja atento aos detalhes da história e do exame físico. Sintomas de dispneia, fadiga, tontura, sudorese, síncope e angina podem ser a queixa principal do doente. Ao exame físico, estase jugular, hiperfonese de P2, presença de B3 do lado direito, insuficiência tricúspide e pulmonar e edema de membros inferiores, ascite e distensão abdominal são alterações sugestivas de IVD. O ECG pode demonstrar desvio do eixo para a direita, bloqueio de ramo direito, aumento do átrio direito, enquanto a radiografia pode mostrar aumento do hilo pulmonar e da área cardíaca. Na ausência de congestão pulmonar, mas presença de PVC aumentada, o diagnóstico de IVD isolado é o mais provável.

Por conta da facilidade em ser realizado à beira do leito nos pacientes instáveis, o ECO-TT é o principal exame na suspeita de IC direita ou esquerda. Um dos métodos utilizados para avaliação da função do VD é o cálculo do TAPSE, que é a tamanho da movimentação longitudinal do VD no plano da valva tricúspide. O valor normal do TAPSE é de 2,4 a 2,7 cm, enquanto valores abaixo de 1,8 cm têm acurácia de 87% para predizer volume sistólico indexado menor que 29 mL/m^2.[23]

O primeiro passo no tratamento do choque de VD é a infusão de volume para garantir pressão de enchimento ventricular direita adequada para manter o DC e o enchimento ventricular direito. Porém, pacientes com IVD geralmente apresentam a pressão diastólica final de VD muito elevada, frequentemente acima de 20 mmHg e talvez não se beneficiem da infusão de volume[24]. A infusão de solução cristaloide deverá ser monitorada de maneira invasiva, porque o conceito de que o paciente com infarto de VD deve ser reanimado com grandes volumes de soro vem sendo questionado nos últimos anos. O paciente com hipotensão arterial, sem congestão pulmonar, deverá receber reposição volêmica mais agressiva, em geral até um total de 2 litros, desde que a PVC esteja < 15 mmHg[25,26]. O excesso de volume infundido pode levar à hiperdistensão do VD e ao abaulamento do septo interventricular, comprometendo o funcionamento do VE, com posterior queda do DC.

Pelo fato de a hipóxia ser um dos mecanismos mais potentes de vasoconstrição pulmonar, uma das medidas mais eficazes para diminuição da pós-carga pulmonar é a utilização de oxigênio naqueles pacientes com saturação arterial baixa, que deve ser mantida preferencialmente acima de 92%. Além disso, a correção de hipercapnia e acidose é fundamental.

Outro parâmetro a ser corrigido é o aumento da pós-carga pela utilização de vasodilatadores pulmonares. Apesar de vasodilatadores no paciente com IVD, levando à diminuição da pós-carga, serem teoricamente o tratamento de escolha, em alguns casos de choque cardiogênico e instabilidade hemodinâmica grave, o uso não é possível. Pelo contrário, a utilização de um agente vasopressor talvez seja necessária em casos selecionados.

O vasodilatador pulmonar ideal é o óxido nítrico inalatório (NO), para reduzir a resistência vascular pulmonar, melhorando o desempenho do VD em algumas condições. O NO é um gás inalatório de meia-vida e ação rápida, com potente ação vasodilatadora pulmonar, sem efeito sistêmico importante[27].

O inotrópico é indicado na suspeita de baixo DC levando à má perfusão periférica, que pode ser caracterizada por extremidades frias, pele úmida e pegajosa, confusão mental e ausência de resposta com o uso de diuréticos. O inotrópico de escolha no paciente com IVD ainda é motivo de discussão. Os dois principais inotrópicos utilizados na insuficiência de VD são a dobutamina e a milrinona.

Tanto o uso da dobutamina como da milrinona trazem aumentos na frequência de arritmias atriais e ventriculares, além de hipotensão sistêmica. Existe vantagem teórica com a milrinona por conta do efeito vasodilatador pulmonar, que pode ser benéfico nos casos de hipertensão pulmonar grave.

Já durante a estabilização inicial do paciente, a etiologia da disfunção do VD deve ser pesquisada e tratada quando possível. Em pacientes com infarto de VD, a revascularização precoce deve ser parte fundamental do tratamento. A reperfusão deverá ser alcançada com fibrinolítico, angioplastia primária ou até mesmo revascularização cirúrgica, quando necessária. Os pacientes com IAM de VD submetidos à reperfusão precoce têm prognóstico bom, com baixa mortalidade[28].

Outros métodos que vêm ganhando espaço no tratamento do choque cardiogênico com resultados interessantes na insuficiência ventricular direita são a oxigenação por membrana extracorpórea venoarterial (ECMO-VA) e os dispositivos de assistência ventricular mecânica. De modo geral, esses dispositivos têm a capacidade de *bypas-*

sar o sangue pelo VD, fazendo com que o sangue seja devolvido na artéria pulmonar ou já na circulação sistêmica. O manejo de pacientes com insuficiência ventricular direita pode ser visualizado de maneira esquemática conforme algoritmo baseado no artigo de Ventetuolo et al.[27]

Arritmias

Arritmia é bastante comum em pacientes críticos, e a incidência gira em até 78% em alguns estudos, porém as arritmias que necessitam abordagem específica são menos comuns (15 a 30%). Deve-se sempre avaliar eletrólitos nesses pacientes, principalmente distúrbios do potássio, cálcio e magnésio. Além disso, também deve-se atentar ao paciente em pós-operatório de cirurgia cardíaca (até 23% dos pós-operatórios) e pós-IAM, em que as arritmias são ainda mais frequentes.

As arritmias ventriculares como causa de morte súbita e com repercussões hemodinâmicas são indicações precisas de cardiodesfibrilador implantável (CDI). Em pacientes com cardiomiopatia isquêmica, fração de ejeção reduzida e taquicardia ventricular não sustentada, a indicação do CDI foi mais benéfica em relação ao uso de medicações. Em países como os Estados Unidos, o CDI como profilaxia primária é muito mais frequente, mas ainda é uma realidade distante em países como o Brasil, devido ao elevado custo.

Uma ênfase para as arritmias ventriculares malignas incessantes. Tempestade elétrica é definida como três ou mais episódios de TV sustentada em 24 horas. A ocorrência em pacientes com CDI está entre 10 e 20%, em alguns estudos. É um fator de alta morbidade e risco de morte súbita, além de exaustão de bateria. Devem-se excluir causas secundárias, como eletrólitos e medicações. A terapia de escolha nesse caso é amiodarona, podendo-se também associar outros antiarrítmicos, como betabloqueadores e lidocaína. Caso o sucesso da terapia farmacológica não seja alcançada, é necessária a tentativa de terapia de ablação de urgência. Existem alguns estudos que abordam o tema, como um em que a ablação por cateter em 95 pacientes com tempestade elétrica refratária ao tratamento com drogas antiarrítmicas obteve controle agudo da TV em todos e, ao final do seguimento de 22 meses, 93% dos pacientes estavam livres de novos episódios de tempestade elétrica e 66% estavam livres de recorrência de TV[29].

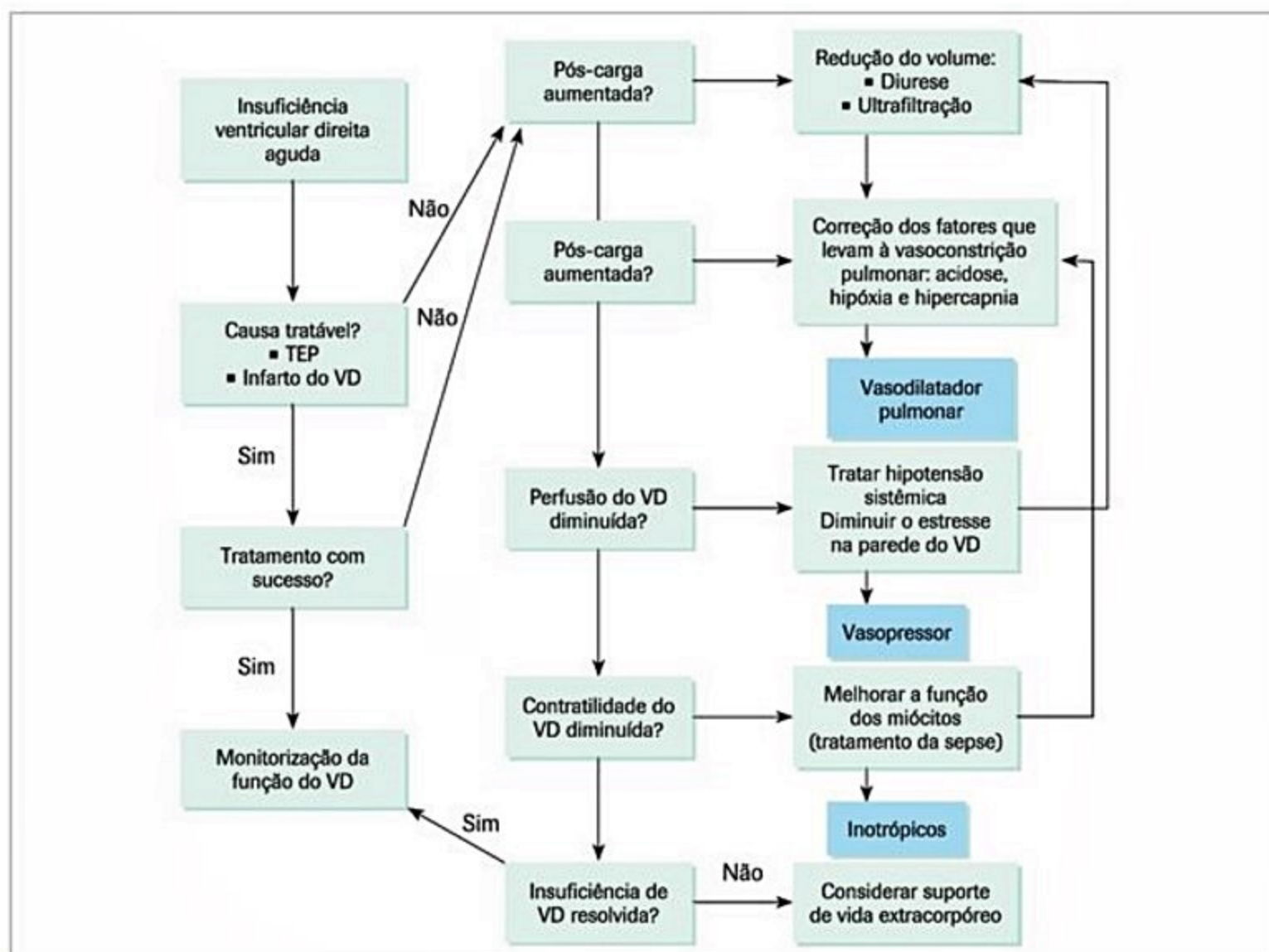



Figura 3. Esquema de manejo do paciente com insuficiência do ventrículo direito (VD).

Por fim, está reservado o transplante cardíaco; há indicação de prioridade na fila para portadores de tempestade elétrica.

Ventilação mecânica do cardiopata

O método de ventilação no paciente com cardiopatia tem algumas peculiaridades que devem ser conhecidas pelo intensivista. Nos pacientes com IC, especialmente nos portadores de disfunção ventricular e congestão pulmonar que apresentem hipoxemia, pode ser necessário um método de VNI. Existem dois modos para a utilização desta terapêutica, com pressão positiva contínua (CPAP) ou com dois níveis de pressão (BiPAP). Caso se opte por BiPAP, o indicado é que se mantenha pressão expiratória (EPAP) próximo a 10 cmH_2O e pressão inspiratória em valores tolerados pelo paciente e que mantenham volume corrente adequado (VC 6 a 8 mL/kg). As principais contraindicações para VNI são PCR, trauma facial, necessidade de intubação orotraqueal (IOT), instabilidade hemodinâmica, sangramento de trato gastrintestinal, íleo paralítico, inabilidade de cooperação e rebaixamento do nível de consciência.

A VMI, quer seja com IOT, máscara laríngea ou Combitube é indicada conforme a volução clínica. Nos pacientes com IC, alguns parâmetros gasométricos podem auxiliar a decisão, mas não devem ser utilizados de maneira isolada para tomada de conduta. Frequência respiratória > 35 irpm, $PaCO_2$ > 50 a 55, PaO_2 < 50, PaO_2/FiO_2 < 200 são alguns indicadores de que a VNI não está sendo suficiente.

Anemia no cardiopata

Estudos mostram que cerca de um terço dos pacientes com insuficiência cardíaca e 10 a 20% dos pacientes coronarianos têm anemia[30].

A anemia é um fator de mal prognóstico já estabelecido no paciente cardiopata, porém o que se mantém controverso é quando e como abordar. Esse é um tema de bastante discussão, principalmente em relação a quando realizar uma transfusão sanguínea – estratégia liberal *versus* estratégia restritiva. Os desenhos dos estudos, muitas vezes questionáveis, com vários vieses, mantêm o não consenso do tema. Até agora, não há estudos que demonstrem diferença significativa de mortalidade entre os grupos, porém são comprovados os inúmeros efeitos maléficos em relação à hemotransfusão. O TRACS foi um estudo randomizado com 502 pacientes que mostrou não existir diferença de mortalidade entre os grupos[31]. Em março de 2015, outro estudo multicêntrico e randomizado com o total de 2.003 pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca não mostrou diferença em relação a complicações ou custos, com tendência de resultados melhores em relação à terapia liberal.

O manejo de pacientes internados com doença cardíaca e anemia crônica pode ser realizado com reposição de ferro e eritropoietina, que muitas vezes consegue evitar o uso desnecessário de transfusão de concentrados de hemácias.

As divergências nos diversos estudos mostram não só a dificuldade em relação ao desenho e aos vieses, mas também que o mais importante é a individualização do caso. Os sintomas do paciente e as descompensações relacionadas à anemia, muito mais do que valores específicos, são os principais determinantes em relação à terapia de transfusão sanguínea.

ECMO e dispositivos de assistência ventricular

O balão intra-aórtico, os dispositivos mecânicos de assistência ventricular e a ECMO-VA surgiram na tentativa de otimizar a perfusão tecidual em casos de choque cardiogênico. É importante saber qual é a indicação de cada um desses dispositivos, quais são as vantagens e desvantagens. Além disso, os dispositivos não devem ser utilizados com o intuito de prolongar o tempo de vida de pacientes sem proposta terapêutica definitiva, pois deste modo apenas é postergado o inadiável, trazendo mais sofrimento para paciente e familiares. A utilização de qualquer um desses dispositivos deve ter como objetivo ser ponte para a recuperação e para o transplante cardíaco, para o implante de dispositivo de longa permanência, para a ponte ou até mesmo para a decisão naqueles pacientes em que ainda não se tem dados suficientes para tomar a melhor conduta.

Balão intra-aórtico

O dispositivo de assistência ventricular mais antigo e mais utilizado em todo o mundo é o balão intra-aórtico (BIA). Esse dispositivo é de rápida e fácil inserção, podendo ser inserido à beira do leito em pacientes muito instáveis ou no laboratório de hemodinâmica. Durante a diástole ventricular, o balão que está localizado na aorta descendente entre as artérias renais e a emergência da artéria subclávia esquerda é inflado com gás hélio, fazendo com que ocorra aumento da pressão diastólica e consequentemente aumento da perfusão coronária. Imediatamente antes da sístole, o balão é desinsuflado, criando uma pressão negativa que ajuda a esvaziar o VE, levando à diminuição da pós-carga e da pressão de enchimento ventricular, com aumento do volume sistólico às custas de menor trabalho e menor gasto energético[32]. Entretanto, apesar de teoricamente o BIA ser um dispositivo quase ideal no tratamento do choque cardiogênico, o maior estudo randomizado, o IABP-SHOCK II, não foi capaz de demonstrar redução de eventos combinados com o uso do BIA[33]. Diversas teorias foram formuladas para justificar a ausência de benefício deste dispositivo; entre elas está o fato de o BIA dar suporte de apenas 0,5 a 1 L/min, que pode ser insuficiente para esses pacientes. Entretanto, existe evidência de que talvez pacientes em choque cardiogênico secundário a IAM com supradesnivelamento do segmento ST que receberam fibrinolítico possam se beneficiar do suporte com BIA[34].

O uso de BIA é contraindicado em pacientes com insuficiência aórtica importante, dissecção de aorta e insuficiência arterial periférica grave. As principais complicações relacionadas ao uso do BIA são isquemia de membros inferiores e sangramento, além de complicações infecciosas. Atualmente, com o desenvolvimento de balões com material menos trombogênico, muitos centros não mantêm os pacientes anticoagulados se a única indicação para tal for o BIA.

Membrana de oxigenação extracorpórea

A membrana de oxigenação extracorpórea (ECMO) é um dispositivo capaz de ofertar oxigênio e débito sanguíneo para pacientes com choque cardiogênico quando inserido na posição venoarterial (ECMO-VA). O conceito da ECMO remonta a meados dos anos 1960, mas apenas nas últimas décadas vem ganhando espaço. As membranas passaram a ser produzidas com menor custo e apresentar menos índices de complicações. Com capacidade de ofertar até 6 L/min de débito sanguíneo, ser de rápida inserção, com possibilidade de implante à beira do leito, e providenciar suporte de oxigênio, a ECMO-VA vem ganhando espaço no tratamento de paciente em choque cardiogênico[35]. O circuito de ECMO é composto por uma bomba centrífuga, um aquecedor e uma membrana de oxigenação. A ECMO pode ser inserida cirurgicamente por esternotomia ou mais rapidamente por inserção percutânea, na artéria e na veia femoral. Esse modo de suporte cardíaco e pulmonar pode ser mantido por semanas.

A ECMO tem algumas vantagens em relação aos dispositivos de assistência ventricular; entre eles está o fato de a ECMO ter a capacidade de oxigenação sanguínea, além de ser mais barata e de inserção mais rápida, podendo ser utilizada inclusive durante episódios de parada cardiorrespiratória. Apesar do uso de ECMO em pacientes com choque cardiogênico decorrente de IAM, essa prática é baseada em registros e relatos de caso e até o momento não existe nenhum estudo clínico randomizado que demonstre superioridade da ECMO em relação ao tratamento convencional.

Dispositivos de assistência ventricular

Existem diversos dispositivos de assistência ventricular atualmente no mercado. Podem ser classificados em curta, média ou longa permanência. As características comuns são o fato de precisarem ser inseridos cirurgicamente e ter a capacidade de diminuir a pressão diastólica final ventricular *"bypassando"* o ventrículo doente. No mercado hoje em dia há algumas opções como a *CentriMag* (Thoratec, Pleasanton, CA), que é uma bomba centrífuga que funciona por rotor magnético e tem capacidade de ofertar até 10 L/minuto de sangue. Pode ser instalada no VD, VE ou em ambos. Esse tipo de suporte circulatório pode ser utilizado por até três meses.

Além da *CentriMag*, existe o *Heartmate II*, recentemente aprovado para o uso no Brasil, e o *BerlimHeart*. Essas duas últimas são assistências de longa duração, podendo ser utilizadas como terapia de destino em pacientes que não têm perspectiva de melhora da insuficiência cardíaca e não têm indicação de transplante cardíaco.

Considerações finais

As UTI especializadas em cardiologia têm se tornado cada vez mais comuns dentro dos hospitais. Esses centros são responsáveis pelo atendimento de pacientes com diversas doenças cardíacas, em especial SCA, descompensação de IC, choque cardiogênico, IVD e arritmias, entre outras. O conhecimento dessas patologias e a constante atualização da equipe envolvida são essenciais para o sucesso terapêutico desses pacientes.

Referências bibliográficas

1. Nicolau JC, Timerman A, Marin-Neto JA, Piegas LS, Barbosa CJ, Franci A, et al.; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnível do segmento ST (II Edição, 2007) – atualização 2013/2014. Arq Bras Cardiol. 2014;102(3 Suppl 1):1-61.
2. http://www.amib.org.br/fileadmin/CensoAMIB2010.pdf
3. Bendjelid K, Romand JA. Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a review of indices used in intensive care Intensive Care Med. 2003;29(3):352-60.
4. Lauga A, Perrone SV. Monitoreo de las presiones de la arteria pulmonar. Catéter de Swan-Ganz. Insuf Card. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. 2007;2(3).
5. Silva WO. Monitorização hemodinâica no paciente crítico. HUPE. 2013;12(3):57-65.
6. Mora B, Ince I, Birkenberg B. Validation of cardiac output measurement with the LiDCO pulse contour system in patients with impaired left ventricular function after cardiac surgery. Anaesthesia. 2011;66:675-81.
7. Litton E, Morgan M. The PiCCO monitor: a review. Anaesth Intensive Care. 2012;40(3):393-409.
8. Biais M, Vidil L, Sarrabay P, Cottenceau V, Revel P, Sztark F. Changes in stroke volume induced by passive leg raising in spontaneously breathing patients: comparison between echocardiography and Vigileo/FloTrac device. Crit Care. 2009;13(6):R195.
9. Keren H, Burkhoff D, Squara P. Evaluation of a noninvasive continuous cardiac output monitoring system based on thoracic bioreactance. Am J Physiol Heart Circulatory Physiol. 2007;293(1):H583-9.
10. Via G, Hussain A, Wells M, Reardon R, ElBarbary M, Noble VE, et al.; International Liaison Committee on Focused Cardiac UltraSound (ILC-FoCUS); International Conference on Focused Cardiac UltraSound (IC-FoCUS). International evidence-based recommendations for focused cardiac ultrasound. J Am Soc Echocardiography. 2014;27(7):683.e1-683.e33.
11. Porhomayon J, El-Solh A, Papadakos P, Nader ND. Cardiac output monitoring devices: an analytic review. Intern Emerg Med. 2012;7:163-71.
12. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al.; ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non–ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014;130:2354-94.
13. Jeger RV, Radovanovic D, Hunziker PR, Pfisterer ME, Stauffer JC, Erne P, et al.; AMIS Plus Registry Investigators. Ten-year trends in the incidence and treatment of cardiogenic shock. Ann Intern Med. 2008;149:618-26.
14. Fox KA, Anderson FA Jr, Dabbous OH, Steg PG, López-Sendón J, Van de Werf F, et al.; GRACE investigators. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Heart. 2007;93:177-82.
15. Cooper HA, Panza JA. Cardiogenic shock. Cardiol Clin. 2013;31:567-80.
16. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, et al.; COMMIT (ClOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Early intravenous then metoprolol in 45.852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2005;366:1622-32.
17. Unverzagt S, Wachsmuth L, Hirsch K, Thiele H, Buerke M, Haerting J, et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock or low cardiac output syndrome (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jan 2;1:CD009669.
18. Holmes DR Jr, Bates ER, Kleiman NS, Sadowski Z, Horgan JH, Morris DC, et al. Contemporary reperfusion therapy for cardiogenic shock: the GUSTO-I trial experience. The GUSTO-I Investigators. Global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries. J Am Coll Cardiol. 1995;26:668-74.

19. The International Study Group. In-hospital mortality and clinical course of 20,891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin. Lancet. 1990;336:71-5.
20. Prondzinsky R, Lemm H, Swyter M, Wegener N, Unverzagt S, Carter JM, et al. Intra-aortic balloon conterpulsation in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: the prospective, randomized IABP SHOCK Trial for attenuation of multiorgan dysfunctionn syndrome. Crit Care Med. 2010;38:152-60.
21. Hochman JS. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. Circulation. 2003;107:2998-3002.
22. Grayson CR. Right heart failure in the intensive care unit. Curr Opin Crit Care. 2012;18:424-43.
23. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Housten-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:1034-41.
24. Jacobs AK, Leopold JA, Bates E, Mendes LA, Sleeper LA, White H, et al. Cardiogenic shock caused by right ventricular infarction: a report from the SHOCK registry. J Am Coll Cardiol. 2003;41:1273-9.
25. Goldstein JA. Right heart ischemia: pathophysiology, natural history, and clinical management. Prog Cardiovasc Dis. 1998;40:325-41.
26. Horan LG, Flowers NC. Right ventricular infarction: specific requirements of management. Am Fam Physician. 1999;60:1727-34.
27. Ventetuolo CE, Klinger JR. Management of acute right ventricular failure in the intensive care unit. Ann Am Thorac Soc. 2014;11(5):811-22.
28. Harjai K, Boura J, Grines L, Goldstein J, Stone GW, Brodie B, et al. Comparison of effectiveness of primary angioplasty for proximal versus distal right coronary artery culprit lesion during acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 2002;90:1193-7.
29. Carbucicchio C, Santamaria M, Trevisi N, Maccabelli G, Giraldi F, Fassini G, et al. Catheter ablation for the treatment of electrical storm in patients with implantable cardioverter defibrillators. Short- and long-term outcomes in a prospective single-center study. Circulation. 2008;117:62-9.
30. Boyd CM, Leff B, Wolff JL, Yu Q, Zhou J, Rand C, Weiss CO. Informing clinical practice guideline development and implementation: prevalence of coexisting conditions among adults with coronary heart disease. J Am Geriatr Soc. 2011;59:797-805.
31. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. JAMA. 2010;304:1559-67.
32. O'Conner CM, Rogers JG. Evidence for overturning the guidelines in cardiogenic shock. N Engl J Med. 2012;367:1349-50.
33. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, et al.; IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. N Engl J Med. 2012;367:1287-96.
34. Sjauw KD, Engstrom AE, Vis MM. A systematic review and meta-analysis of intra-aortic baloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change guidelines? Eur Heart J. 2009;30(4):459-68.
35. Sayer GT, Baker JN, Parks KA. Heart rescue: the role of mechanical circulatory support in the management of severe refractory cardiogenic shock. Currr Opin Crit Care. 2012;18(5):409-16.

Choque Cardiogênico

32

Liliane Kopel
Leonardo Nicolau Geisler Daud Lopes
Claudia Yanet San Martin Bernoche
Milena Frota Macatrão-Costa
Silvia Gelás Lage

SUMÁRIO

Introdução

Choque cardiogênico é uma síndrome clínica caracterizada por inadequada perfusão tecidual por conta da grave disfunção cardíaca. Ocorre redução do débito cardíaco, na presença de volume intravascular adequado, com consequente hipóxia tecidual. Associada aos sinais clínicos de má perfusão tecidual como extremidades frias, cianose periférica, alteração do estado de consciência e presença de oligúria, a hipotensão arterial sistêmica é considerada essencial para o diagnóstico da síndrome. Porém, existe grande variação do nível de hipotensão que define o estado de choque. Frequentemente, utiliza-se o nível de pressão arterial sistólica inferior a 90-80 mmHg como parâmetro. Quando a monitorização hemodinâmica for disponível, o diagnóstico de choque cardiogênico poderá ser feito pela presença dos seguintes critérios[1]:

- Pressão arterial sistólica < 90-80 mmHg (ou um valor 30 mmHg inferior ao nível basal de pressão) por um período mínimo mantido de 30 minutos, não responsiva a administração de fluidos.
- Índice cardíaco diminuído, menor que 2,2 L/min/m^2 com suporte inotrópico e inferior a 1,8 L/min/m^2 nos pacientes sem suporte inotrópico.
- Pressão de oclusão da artéria pulmonar aumentada, superior a 18 mmHg.
- Diferença arteriovenosa de oxigênio aumentada, maior que 5,5 mL/dL.
- Considerar pacientes com pressão arterial sistólica maior que 90 mmHg em uso de drogas inotrópicas positivas.

Essas definições têm como limitação o fato de não serem capazes de identificar pacientes com diferentes intensidades de distúrbios hemodinâmicos, e acabam por agrupar pacientes com prognóstico diverso. O registro norte-americano INTERMACS propôs classificação dos pacientes com choque cardiogênico em diferentes estratos: o INTERMACS 1 incluiu aqueles com choque cardiogênico refratário e hipoperfusão tecidual grave apesar do uso de doses crescentes de inotrópicos ou de associação de inotrópicos; o INTERMACS 2 incluiu os que evoluem com piora gradual e mantida apesar do uso de inotrópicos; o INTERMACS 3 incluiu pacientes que encontravam se estáveis sob o uso de inotrópicos; as classes de INTERMACS 4 a 7 incluíram pacientes com IC que não necessitavam de inotrópicos. Essa categorização tem sido utilizada para estratificação prognóstica, bem como para identificar pacientes que podem se beneficiar de intervenções adicionais ao tratamento medicamentoso, como o uso de dispositivos de assistência ventricular mecânica[2].

Dados epidemiológicos

O choque cardiogênico permanece sendo a mais grave complicação do infarto agudo do miocárdio (IAM), com incidência estimada de 6 a 8%, e mortalidade em 30 dias ao redor de 50%[3]. Essa complicação poderá ocorrer consequente a qualquer tipo de síndrome coronária aguda, sendo mais frequente nos IAM com elevação do segmento ST[1]. Historicamente, a incidência do choque cardiogênico no IAM permanece estável, porém há um aumento na taxa de sobrevida desses pacientes nos últi-

mos anos, concomitante ao aumento da utilização precoce de estratégias de reperfusão coronária[4,5].

A população de pacientes com IAM com maior risco de desenvolver choque cardiogênico inclui idosos, diabéticos, os que apresentam infarto de parede anterior, infarto prévio e que possuem história de anginaou insuficiência cardíaca por ocasião do evento[6]. Estudos angiográficos e patológicos demonstraram maior prevalência de oclusão da artéria descendente anterior, presença de doença coronária multiarterial e oclusão persistente da artéria relacionada ao infarto entre os pacientes com choque cardiogênico.

Etiologia e fisiopatologia

Diversas causas podem comprometer o desempenho cardíaco com consequente redução da oferta de oxigênio aos tecidos[6,7] (Quadro 1).

A etiologia mais comum do choque cardiogênico é o IAM. Grande perda de massa contrátil (maior que 40% da massa do ventrículo esquerdo), secundária à necrose isquêmica, é o fator mais frequentemente associado. Porém, a presença de doença cardíaca prévia poderá facilitar o surgimento do choque cardiogênico mesmo após pequenos infartos.

O infarto de ventrículo direito (VD) é causa comum de choque em pacientes com infarto agudo, sendo sua ocorrência estimada em aproximadamente 20%[1]. É importante que se reconheça precocemente a participação da disfunção do VD no choque[8]. Existe nesse grupo uma maior dependência hemodinâmica de pré-carga adequada para manipulação do choque. Além da perda de grande quantidade de massa muscular miocárdica, o choque cardiogênico poderá ocorrer consequente ao surgimento de complicações mecânicas do infarto, como insuficiência mitral aguda, rotura do septo interventricular ou da parede livre do ventrículo esquerdo (VE). Assim, há necessidade de definição da causa do choque no infarto agudo, uma vez que o diagnóstico específico implica terapêutica apropriada.

Em pacientes portadores de insuficiência cardíaca crônica, o surgimento do choque cardiogênico poderá estar associado à presença de fatores desencadeantes ou ser a manifestação da evolução avançada da doença de base. Portanto, é de grande importância identificar fatores de descompensação, como infecções, embolia pulmonar, arritmias, anemia, distúrbios metabólicos e isquemia silenciosa, entre outros.

O choque cardiogênico é uma situação clínica na qual existe progressiva deterioração da função cardíaca juntamente com má perfusão sistêmica e insuficiência funcional de órgãos. Trata-se de uma síndrome que envolve todo o sistema circulatório, com complexos mecanismos neuro-hormonais envolvidos da gênese de sintomas. A disfunção miocárdica que se instala (sistólica e diastólica) ocasiona hipotensão, redução do débito cardíaco e da pressão de perfusão coronária, com perda adicional da função miocárdica e aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo com consequente congestão pulmonar e hipóxia (Figura 1). Estabelece-se assim um ciclo vicioso com queda progressiva do débito cardíaco e piora da perfusão tecidual. Dentro desse ciclo, há também a participação de mecanismos neuro-hormonais ativados com objetivo inicial

Quadro 1. Principais etiologias do choque cardiogênico
Infarto agudo do miocárdio
Perda de massa ventricular
Falência de ventrículo direito
Complicações mecânicas Insuficiência mitral aguda Rotura de septo interventricular Rotura da parede livre do ventrículo esquerdo
Cardiomiopatia Descompensação aguda Evolução da doença
Miocardite
Disfunção miocárdica pós-circulação extracorpórea
Obstrução de via de saída do ventrículo esquerdo Estenose aórtica Cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva
Obstrução de via de entrada do ventrículo esquerdo Estenose mitral Mixoma de átrio esquerdo
Insuficiência aórtica aguda
Tromboembolismo pulmonar
Taqui ou bradiarritmias

Figura 1. Fisiopatologia da progressão do choque cardiogênico.

de manutenção da perfusão para órgãos vitais, sistema nervoso central (SNC) e coração. Há aumento da atividade do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona com consequente vasoconstrição periférica e aumento da pós-carga, além de retenção de sal e água, aumentando o volume intravascular e a pré-carga. Nessa condição, os mecanismos ativados tornam-se inapropriados e acarretam em piora progressiva do desempenho ventricular[6,7,9].

Novas evidências sugerem que, paralelamente, ocorre uma resposta inflamatória sistêmica, com ativação do sistema do complemento, liberação de citocinas inflamatórias, produção de óxido nítrico e inapropriada vasodilatação periférica, sendo este mais um fator envolvido na redução da perfusão sistêmica e coronária[10] (Figura 1).

Apresentação clínica

A história pregressa da moléstia atual e os antecedentes de cada paciente dependerão da etiologia do quadro de choque cardiogênico. Portadores de cardiomiopatia ou valvopatia crônicas geralmente apresentam história prévia de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e, em alguns casos, será possível identificar um fator de descompensação baseado nos dados de história do paciente.

Entre aqueles que desenvolvem choque cardiogênico associado ao IAM, tendem a ser idosos (acima de 70 anos) e apresentar infartos de parede anterior. Antecedentes de diabete melito, angina, infarto e insuficiência cardíaca são mais prevalentes entre os que desenvolvem choque cardiogênico[7].

Exame físico

Pacientes em choque apresentam pele fria, pegajosa, com sudorese e cianose das extremidades. O nível de consciência pode estar comprometido por conta da hipoperfusão cerebral, variando desde estados de desorientação e agitação até diferentes níveis de redução do nível de consciência. Oligúria com débito urinário inferior a 0,5 mL/kg/h, secundária ao hipofluxo renal, está presente em grande parte dos pacientes. O pulso é fino e taquicárdico. Arritmias cardíacas podem estar presentes. Sinais de congestão pulmonar podem ser identificados na maioria dos casos, excluindo-se principalmente aqueles com infarto de VD. O exame físico cardíaco pode revelar sinais de doença crônica, como o desvio do *ictus* para a esquerda, presença de sopros secundários a lesões valvares, terceira ou quarta bulhas. Sinais de congestão sistêmica, como hepatomegalia e estase jugular, são vistos nos pacientes com comprometimento da função do VD, seja ela aguda ou crônica.

Desse modo, pode-se dividir didaticamente os sinais e sintomas do choque cardiogênico de acordo com sua natureza congestiva ou secundário a má perfusão tecidual (Quadro 2).

Quadro 2. Quadro clínico do choque cardiogênico

Sinais e sintomas congestivos	Sinais e sintomas por má perfusão
Dispneia	Sonolência, confusão mental
Estase venosa	Hipotensão
Hepatomegalia	Extremidades frias
Ascite	Oligúria
Edema (pode ser generalizado)	Distensão abdominal, vômitos

Diagnóstico e exames complementares

O diagnóstico do choque cardiogênico é essencialmente clínico, baseado na história e exame físico. Tipicamente, apenas 10 a 15% dos pacientes com infarto agudo apresentam o quadro de choque na admissão. Com maior frequência, o choque desenvolve-se nas primeiras 48 horas após o infarto[3].

Monitorização hemodinâmica

A monitorização hemodinâmica permite confirmar o diagnóstico de choque cardiogênico e avaliar a evolução resultante da terapêutica empregada, bem como a gravidade da instabilidade hemodinâmica. Ao lado disso, poderá nos guiar para investigação de outras possíveis doenças presentes no paciente.

Em situações de choque, sabe-se que a medida não invasiva da pressão arterial sistêmica não é um método confiável. Assim, a medida contínua invasiva da pressão arterial deve ser considerada de imediato.

A medida da pressão venosa central (PVC) é tradicionalmente utilizada para avaliação da condição de volemia dos pacientes. Na presença de função ventricular normal e ausência de outras doenças cardiovasculares, existe uma boa correlação entre a medida da PVC e a pressão capilar pulmonar. Porém, quando há disfunção ventricular direita e/ou esquerda, tal correlação torna-se ruim. Na maioria dos casos de choque cardiogênico, a medida da PVC terá apenas um valor evolutivo e não absoluto.

Os cateteres de artéria pulmonar fluxo-dirigido (cateter de Swan-Ganz) foram introduzidos na prática clínica na década de 1970[11] e contribuíram de forma importante para o entendimento das condições hemodinâmicas em diferentes situações clínicas, permitindo o adequado manuseio e controle das intervenções terapêuticas. Esses cateteres permitem a realização da medida de pressão da artéria pulmonar, pressão de átrio direito (AD) e pressão de oclusão da artéria pulmonar, além da determinação do débito cardíaco, utilizando-se do método da termodiluição.

Dados hemodinâmicos obtidos com a utilização do cateter de artéria pulmonar fluxo-dirigido podem confirmar o diagnóstico de choque cardiogênico e ajudar a analisar a resposta terapêutica. A monitorização com cateter de artéria pulmonar revela um índice cardíaco

< 2,2 L/min/m² e uma pressão de oclusão da artéria pulmonar > 18 mmHg.

Desde a década de 1990, a utilização do cateter de artéria pulmonar vem sendo alvo de críticas em razão da falta de comprovação de benefício associado ao seu uso, no que se refere a melhora de prognóstico, e possibilidade de aumento dos riscos associados à sua utilização[12-14].

O uso do cateter de artéria pulmonar para diagnóstico e acompanhamento do choque cardiogênico não é mais feito de rotina. Um estudo clínico multicêntrico e randomizado – *Escape Trial* – avaliou 433 pacientes com insuficiência cardíaca grave e comparou um grupo com estratégia guiada pelo CAP e outro, guiado apenas pelos dados clínicos. Foi observado que a mortalidade ao final de 30 dias e após 6 meses não foi diferente entre os grupos[15].

Exames complementares

Exames complementares são fundamentais para estabelecermos a etiologia do choque cardiogênico, bem como sua gravidade e repercussão sistêmica, guiar a melhor estratégia terapêutica e otimizar prognóstico dos pacientes.

O eletrocardiograma deve ser realizado imediatamente. Permite o diagnóstico de infarto prévio, infarto agudo com ou sem elevação do segmento ST, avalia a extensão do infarto e o território acometido, além de evidenciar arritmias cardíacas que podem contribuir para o baixo débito e necessitam de tratamento apropriado.

A radiografia de tórax pode revelar congestão pulmonar, tamanho da área cardíaca ou apresentar alterações que sugiram outro diagnóstico associado, como a presença de pneumonia.

A dosagem sérica seriada das enzimas cardíacas permite a confirmação diagnóstica da necrose miocárdica e estimativa da extensão da área acometida. Elevação dos níveis de ureia, creatinina, enzimas hepáticas e do ácido lático, indicadores do estado de hipoperfusão orgânica. A medida da saturação venosa central de oxigênio (SvO_2) tem importância, uma vez que nos estados de choque cardiogênico a oferta tecidual de oxigênio está reduzida e com isso ocorre aumento da extração de oxigênio pelos tecidos, com consequente redução da SvO_2.

A SvO_2 diminui quando a oferta de oxigênio (DO_2) está reduzida ou a demanda sistêmica se eleva, excedendo a oferta, sendo um marcador indireto de fluxo e não um marcador de disóxia. Essa pode ser aferida da veia cava superior ($ScvO_2$) ou da artéria pulmonar (SvO_2) com valores de normalidade de 65 e 70%, respectivamente. Nos cardiopatas crônicos, esses valores de normalidade podem variar entre 50 e 60% por conta do aumento da taxa de extração pelos tecidos, sem representar hipoperfusão tecidual. Portanto, para uma adequada interpretação da SvO_2 é necessária a complementação da análise metabólica com o lactato sérico e déficit de bases. Dessa forma, a medida de SvO_2 não é validada para uso na monitorização ou como base para intervenções no paciente com insuficiência cardíaca congestiva (ICC), mas quanto menor seu valor, maior a probabilidade de hiperlactatemia[16,17].

Em estados de choque persistente, a hipoperfusão miocárdica e dos tecidos periféricos desencadeia um desequilíbrio entre a oferta e consumo de oxigênio, o que favorece o metabolismo anaeróbico e resulta em acidose lática. O lactato sérico é produzido a partir do metabolismo celular intermediário da glicose e é um marcador de estresse metabólico. Níveis de lactato séricos elevados (2-4 mmol/L) são indicadores de pior prognóstico e refletem a cascata final do desacoplamento entre oferta e demanda de oxigênio[16,17].

Estudo publicado no *Critical Care Medicine* demonstra que o peptídeo natriurético tipo B (BNP), com valores acima de aproximadamente 1.400 pg/mL, também é um preditor de evolução para o choque cardiogênico[18].

O ecocardiograma bidimensional com Doppler colorido é extremamente útil para a confirmação e exclusão de outras possíveis causa de choque[6]. Permite o diagnóstico da avaliação da função sistólica ventricular esquerda global e segmentar, da função diastólica, das complicações mecânicas do infarto, do comprometimento do ventrículo direito e da presença de valvopatias associadas. O ecocardiograma também tem sido empregado para avaliar volemia e expansividade a volume de pacientes críticos por intermédio das alterações respiratórias do diâmetro da veia cava, sendo sua maior limitação a de não ser um método de avaliação continua. Alguns estudos demonstram que a relação entre as velocidades da onda E do fluxo mitral e da onda E' do Doppler tecidual do anel mitral septal (relação E/E') permitem inferir a pressão de oclusão da artéria pulmonar e apresentam boa correlação com dados de hemodinâmica invasiva[19].

Atualmente, a realização de cateterismo cardíaco e coronariografia visam não só estabelecer o diagnóstico das lesões coronárias, como também viabilizar a reperfusão da artéria relacionada ao infarto.

Tratamento

O choque cardiogênico deve ser encarado como uma emergência médica. Uma vez feito o diagnóstico clínico, medidas terapêuticas devem ser iniciadas imediatamente visando reduzir danos irreversíveis de órgãos vitais como consequência da hipóxia tecidual.

Os principais objetivos do tratamento do choque cardiogênico, independentemente de sua etiologia, são:

- Restaurar a perfusão sistêmica e corrigir alterações metabólicas para evitar danos teciduais irreversíveis.
- Maximizar o fluxo sanguíneo da circulação coronária para evitar progressivo dano miocárdico.
- Reduzir o trabalho cardíaco com objetivo de diminuir o consumo miocárdico de oxigênio e limitar a progressão da lesão miocárdica.

Didaticamente, podemos dividir o tratamento do choque cardiogênico em etapas. Porém, na prática, as medidas devem ser tomadas simultaneamente, consideran-

do a gravidade e a natureza progressiva e potencialmente irreversível dessa condição clínica.

Medidas gerais

As medidas gerais de suporte e ressuscitação devem ter início o mais rápido possível[6,9]. Desse modo, uma vez feito o diagnóstico clínico do estado de choque cardiogênico, executamos essas medidas (Quadro 3), mesmo antes da realização de exames subsidiários.

A correção da hipotensão deve ser prioritária, uma vez que a oferta de oxigênio e nutrientes ao miocárdio, sobretudo na presença de lesões obstrutivas da circulação coronária, será comprometida com a redução da pressão na raiz da aorta. O tratamento de distúrbios da oxigenação com suplementação de oxigênio e, quando necessária, utilização de ventilação mecânica. Deve-se adequar a volemia guiando-se pela avaliação clínica, débito urinário e, quando disponíveis, medidas hemodinâmicas e dados laboratoriais, com a utilização de diuréticos ou expansão volêmica, de acordo com a situação. Detecção e tratamento de arritmias são importantes, uma vez que elas podem ser fatores determinantes ou colaboradores de baixo débito cardíaco. A utilização de cardioversão elétrica, marca-passo provisório ou drogas antiarrítmicas será feita com base no tipo de arritmia diagnosticada e de sua repercussão hemodinâmica. Identificar e corrigir distúrbios do equilíbrio ácido-base e hidroeletrolítico possibilita maior eficácia de ação das drogas vasoativas e estabilidade elétrica do coração, diminuindo-se o risco de arritmias.

Terapêutica farmacológica

O uso de drogas vasoativas visa melhorar a instabilidade hemodinâmica, tratando a hipotensão e melhorando o desempenho ventricular[20]. É importante ressaltar que apesar das drogas inotrópicas positivas e vasopressores constituírem-se na base do tratamento farmacológico do choque cardiogênico, elas levam ao aumento do consumo miocárdico de oxigênio, são potencialmente arritmogênicas e pouco podem modificar o prognóstico do paciente.

- Aminas simpatomiméticas: são drogas que atuam como inotrópico positivo, estimulando os receptores adrenérgicos miocárdicos beta-2; e, como vasopressores, estimulando receptores adrenérgicos alfa-1 de vasos periféricos, promovendo vasoconstrição periférica e aumento da pressão arterial.

Quadro 3. Medidas gerais no tratamento do choque cardiogênico
Tratar hipotensão
Garantir oxigenação e ventilação adequadas
Adequar volemia
Tratar arritmias (taqui ou bradiarritmias)
Corrigir distúrbios eletrolíticos e ácido-base
Tratar dor
Corrigir anemia

A dobutamina é uma droga sintética, com ação nos receptores beta-adrenérgicos, principalmente beta-1, que promove aumento do débito cardíaco, do volume sistólico e reduz as pressões de enchimento do VE, sem promover aumento significativo da pressão arterial na maioria dos casos. A dose recomendada varia de 2 a 20 mg/kg/min.

A dopamina é uma catecolamina endógena cujos efeitos cardiovasculares são dose-dependentes. Promove liberação de norepinefrina das terminações nervosas periféricas. Em doses de 2 a 4 mg/kg/min, o efeito predominante ocorre pela ação em receptores dopaminérgicos vasculares, promovendo vasodilatação das circulações mesentérica, coronária e renal. A sua utilização nessas doses no choque cardiogênico, com objetivo de promover aumento da diurese, não apresenta benefício comprovado. Nas doses entre 4 e 10 mg/kg/min aumenta a contratilidade miocárdica pelo seu efeito agonista beta-1, aumentando o débito cardíaco de modo semelhante à dobutamina, porém, com elevação das pressões de enchimento do VE e aumento da pressão arterial. Em doses a partir de 10 ate 20 mg/kg/min, o efeito alfa-adrenérgico periférico predomina, com consequente vasoconstrição periférica e elevação da pressão arterial.

Um estudo que compara a eficácia entre dopamina e noradrenalina em diversos tipos de choque mostrou que no subgrupo choque cardiogênico houve melhora de desfechos com uso da noradrenalina; sendo ainda necessários estudos adicionais para essa validação[21].

A norepinefrina é uma catecolamina endógena que atua nos receptores alfa e beta-adrenérgicos. Seu efeito final será predominantemente alfa-adrenérgico periférico, levando ao aumento da resistência vascular sistêmica e da pressão arterial. Deverá ser utilizada em casos de hipotensão grave, nas doses iniciais de 2 a 12 mg/min ou 0,01 a 0,03 mg/kg/min, podendo ser aumentada até 2 mg/kg/min. O início de ação da norepinefrina é rápido, bem como seu efeito desaparece dentro de 2 a 3 minutos após a suspensão.

- Inibidores da fosfodiesterase III: são drogas que apresentam efeito inotrópico positivo e vasodilatador, muitas vezes chamadas de inodilatadores, sendo a milrinona o mais utilizado representante dessa classe[20]. Esses agentes inibem a degradação do AMP cíclico intracelular no músculo cardíaco e na musculatura lisa dos vasos periféricos, resultando, respectivamente, em aumento da contratilidade miocárdica e vasodilatação periférica. O uso do milrinona deve ser feito apenas nos casos de insuficiência cardíaca aguda sob monitorização contínua do ritmo cardíaco, em vista do potencial arritmogênico da droga. A dose inicial de 50 mg/kg com administração intravenosa em 10 minutos geralmente não é mais empregada, prevalece a dose de uso continuo entre 0,375 a 0,750 mg/kg/min. A dose deverá ser reduzida na presença de insuficiência renal e esse medicamento não deve ser usado na síndrome coronária aguda.

- Sensibilizadores do cálcio: constituem uma classe de agentes intravenosos inotrópicos positivos que não promovem o aumento da liberação intracelular de cálcio (mecanismo comum dos agentes inotrópicos). Essas drogas atuam no sistema miocárdico de contração, sensibilizando o aparelho contrátil ao cálcio previamente presente. Esses agentes são formulados para promover um aumento da força de contração sem riscos de arritmias induzidas pelo cálcio. A levosimendana é o representante dessa classe de drogas disponíveis para uso intravenoso[22]. Ela causa uma sensibilização da troponina C ao cálcio sem alterar o relaxamento diastólico. Apresenta também efeito vasodilatador periférico mediado pela abertura de canais de potássio dependentes de energia da parede vascular. A maior experiência com a utilização dessa droga tem sido com seu uso durante 24 horas, em pacientes com insuficiência cardíaca aguda, mas não gravemente hipotensos[23,24]. A dose inicial de 6 mg/kg administrado em 10 minutos geralmente não é mais empregada pelo risco de hipotensão, seguida da dose de manutenção contínua preconizada entre 0,05 e 0,2 mg/kg/min.
- Vasodilatadores: a sua utilização seria desejável em situações de instabilidade hemodinâmica, uma vez que a redução da pós-carga facilita a ejeção ventricular, levando a aumento do débito cardíaco e redução do consumo miocárdico de oxigênio. Contudo, são contraindicados na presença de pressão sistólica < 90 mmHg pelo risco de precipitarem redução nas pressões de perfusão sistêmica e coronária. A droga mais utilizada em situações de instabilidade hemodinâmica e em associação com inotrópicos positivos é o nitroprussiato de sódio, que apresenta efeito tanto na circulação arteriolar como venosa, levando à redução da pós-carga e da pré-carga, respectivamente. Associado aos seus efeitos hemodinâmicos desejáveis, o nitroprussiato é uma droga cujo início de ação e metabolização são rápidos, facilitando seu uso em situações instáveis nas quais o rápido efeito é desejável, bem como a necessidade de suspensão imediata dos efeitos poderá ser necessária. A dose deve ser titulada com base sobretudo na resposta pressórica individual do paciente, variando de 0,1 mg/kg/min a 10 mg/kg/min.

Assistência circulatória mecânica

Quando os recursos terapêuticos farmacológicos forem insuficientes para restabelecer de modo adequado a perfusão tecidual, pode-se utilizar dispositivos de assistência circulatória mecânica. Habitualmente, a utilização de suporte circulatório mecânico será temporária, promovendo estabilidade hemodinâmica para a realização de procedimentos diagnósticos e terapêuticos. Seu uso possibilita que os pacientes sejam mantidos mais estáveis, aguardando um período para possível recuperação da função ventricular, ou até a realização de um procedimento terapêutico definitivo, como uma cirurgia de revascularização do miocárdio, troca valvar ou um transplante cardíaco.

Os benefícios hemodinâmicos potencialmente obtidos com a utilização de suporte circulatório mecânico são:

- Aumento do fluxo sanguíneo periférico, com melhora da perfusão dos órgãos.
- Aumento do fluxo coronário secundário ao aumento da pressão arterial e consequentemente da pressão de perfusão coronária.
- Diminuição do consumo miocárdico de oxigênio por conta da redução do trabalho cardíaco da câmara ventricular assistida.
- Descompressão do VE com diminuição das pressões de AE e do território pulmonar.

Entre os diferentes tipos de dispositivos de assistência circulatória mecânica, o balão intra-aórtico é o mais comumente utilizado no tratamento do choque cardiogênico. O balão intra-aórtico é um dispositivo de contrapulsação, em série com o VE, inserido por técnica de punção da artéria femoral, deflagrado pela curva de eletrocardiograma ou da pressão arterial invasiva. Sua insuflação deve ocorrer no início da diástole e seu colabamento imediatamente antes da sístole ventricular. Assim, como efeito hemodinâmico da utilização do balão intra-aórtico, ocorre aumento da pressão diastólica na aorta e da pressão de perfusão coronária, redução da pós-carga ao VE e redução do consumo miocárdico de oxigênio[7]. Em casos de complicações mecânicas após o infarto agudo, o uso do balão leva à redução da regurgitação mitral nos pacientes com insuficiência mitral aguda, bem como do *shunt* intracardíaco (VE para o VD) naqueles com comunicação interventricular.

Apesar dos benefícios clínicos e hemodinâmicos secundários à utilização do balão intra-aórtico, seu uso isolado no tratamento do choque cardiogênico não demonstrou melhora em termos de redução da mortalidade nesse grupo de pacientes. O balão intra-aórtico permite uma estabilização dos pacientes com choque cardiogênico, de modo que seja mais segura a realização de um procedimento de reperfusão coronária[19].

O estudo IABP-SHOCK 2 randomizou 600 pacientes com choque cardiogênico na fase aguda de infarto do miocárdio, para os quais uma estratégia de revascularização era planejada. Nessas condições, o balão intra-aórtico, apesar de seguro, não reduziu mortalidade em 30 dias ou em 12 meses[25].

As principais contraindicações para a utilização do balão intra-aórtico são: presença de insuficiência aórtica moderada ou importante, aneurisma ou dissecção da aorta, doença vascular periférica grave, ou em pacientes sem perspectiva de serem submetidos a qualquer tratamento, seja ele clínico ou cirúrgico, que possibilite reversão do quadro de instabilidade hemodinâmica.

Nos pacientes que persistem com quadro de hipoperfusão tecidual importante apesar do uso de inotrópicos, vasodilatadores, balão intra-aórtico e de procedimento de revascularização miocárdica, há a opção de se instalar outro dispositivo de assistência ventricular (VAD – *ventricular assist device*), considerado ponte para trans-

plante cardíaco ou suporte terapêutico até que a função cardíaca se restabeleça e o dispositivo possa ser retirado, ou ainda servir como terapia de destino visando a alta hospitalar[26].

Os dispositivos percutâneos de assistência ventricular esquerda são usados em pacientes que não respondem ao tratamento habitual, que inclui: o uso de catecolaminas, reposição de fluidos e balão intra-aórtico[26].

Atualmente, o uso desses dispositivos está aumentando e há vários tipos disponíveis, mas os estudos randomizados sobre efetividade, segurança, indicação e o melhor momento para instalação de cada tipo, são limitados[26].

Mesmo considerando o risco de complicações inerentes ao uso de um dispositivo invasivo (p. ex., intercorrências durante o implante, mal funcionamento do aparelho, isquemia de membro, hemólise, coagulopatias induzidas e infecção), o benefício potencial da instalação precoce desses dispositivos de assistência ventricular esquerda é a prevenção de síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (SDMO), apesar de que 60% dos pacientes sem suporte de assistência ventricular mecânica irão sobreviver, segundo estudo IABP-SHOCK II[25]. Por isso, deve-se determinar o momento ideal para instalação do dispositivo e usar o bom senso para selecionar o paciente que terá maiores benefícios. Não está determinado na literatura o melhor dispositivo a ser implantado; assim, nos dispositivos com menor taxa de complicação, devem ser empregados nos pacientes com estágio inicial do choque cardiogênico, enquanto os mais agressivos devem ser utilizados nos casos mais graves[26].

Apesar dessas incertezas, as diretrizes europeia e americana recomendam considerar o uso de assistência de suporte circulatório ventricular esquerdo em choque cardiogênico refratário sem preferência por qualquer tipo de dispositivo (Recomendação IIa/C)[27,28].

Estratégias de reperfusão coronária

Em razão da gravidade do choque cardiogênico secundário ao IAM e da alta taxa de mortalidade observada com o tratamento clínico, a utilização de estratégias de reperfusão coronária se faz necessária. Os resultados da utilização de trombolíticos nos pacientes que já apresentavam quadro de choque na admissão mostraram-se desapontadores[1]. A falta de benefício na utilização de agentes trombolíticos nas situações de choque pode ser atribuída ao estado de baixa pressão de perfusão da circulação cardíaca.

Assim, o principal foco atual tem sido na realização de angioplastia coronária nesses pacientes. Apesar de estudos realizados com a utilização de cirurgia de revascularização do miocárdio também terem obtido resultados positivos, a realização de procedimento percutâneo de reperfusão coronária apresenta maior rapidez e acessibilidade na sua realização quando comparada ao procedimento cirúrgico.

Estudos clínicos constataram a redução da mortalidade de pacientes com choque cardiogênico tratados com a realização de angioplastia coronária[29,30]. Desse modo, a execução do procedimento de intervenção percutânea está claramente indicada, o mais precoce possível, nos pacientes com choque cardiogênico e insuficiência coronária aguda. Ainda existe dúvida em relação ao possível benefício do procedimento acima de 75 anos, porém estudos recentes apontam também para um provável benefício nessa população[31,32].

Medidas específicas

O tratamento cirúrgico está indicado para a correção de complicações mecânicas relacionadas ao infarto agudo e de valvopatias críticas, nas quais apenas a correção cirúrgica do defeito mecânico possibilitará a recuperação hemodinâmica do paciente.

O transplante cardíaco persiste como a melhor forma de tratamento cirúrgico para pacientes com IC avançada e choque cardiogênico refratário, sendo a sobrevida média de pacientes submetidos a transplante cardíaco de aproximadamente 11 anos.

Considerações finais

O choque cardiogênico continua a ser uma das situações clínicas mais desafiadoras e letais dentro das doenças cardiovasculares. Na última década, avanços terapêuticos importantes e a utilização de técnicas de revascularização coronária culminaram com uma redução da mortalidade desses pacientes. Porém, a taxa de mortalidade ainda é elevada, ao redor de 40 a 50%, contribuindo de modo significativo para a mortalidade nas síndromes coronárias agudas. Para o futuro, esperamos que com melhor entendimento da fisiopatologia da síndrome, do papel da atividade inflamatória dentro da doença, possamos encontrar outras estratégias para o tratamento que resultem em melhora do prognóstico[26].

Referências bibliográficas

1. Hasdai D, Topol EJ, Califf RM, Berger PB, Holmes Jr DR. Cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes. Lancet. 2000;356:749-56.
2. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, et al. Sixth INTERMACS annual report: a 10,000-patient database.
3. Sanborn TA, Feldman T. Management strategies for cardiogenic shock. Curr Opin Cardiol. 2004;19: 608-12.
4. Goldberg RJ, Samad NA, Yarzebski J, Gurwitz J, Bigelow C, Gore JM. Temporal trends in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. N Engl J Med. 1999;340:1162-8.
5. Fox KAA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA, Granger CB, et al, for the GRACE Investigators. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. JAMA. 2007;297:1892-900.
6. Califf RM, Bengtson JR. Cardiogenic shock. N Engl J Med. 1994;330:1724-30.
7. Hollenberg SM, Kavinsky CJ, Parrillo JE. Cardiogenic shock. Ann Intern Med. 1999;131:47-59.
8. Pfisterer M. Right ventricular involvement in myocardial infarction and cardiogenic shock. Lancet. 2003;362;392-4.
9. Barry WL, Sarembock IJ. Cardiogenic shock: therapy and prevention. Clin Cardiol. 1998;21:72-80.
10. Hochman JS. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. Expanding the paradigm. Circulation. 2003;107:2998-3002.
11. Swan HJC, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed ballon-tipped catheter. N Engl J Med. 1970;283:447-51.

12. Gore JM, Goldberg RJ, Spodick DH, Alpert JS, Dallen JE. A community-wide assessment of the use of pulmonary artery catheters in patients with acute myocardial infarction. Chest. 1987;92:721-7.
13. Matthay MA, Chatterjee K. Bedside catheterization of the pulmonary artery: risks compared with benefits. Ann Intern Med. 1988;109:826-34.
14. Connors AF, Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Wagner D, et al, for the SUPPORT Investigators. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. JAMA. 1996;276:889-97.
15. Shah MR, O'Connor CM, Sopko G, Hasselblad V, Califf RM, Stevenson LW. Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Arthery Catheterization Effectiveness (ESCAPE): design and rationale. A, Heart J. 2001;141:528-35.
16. Vincent JL, Rhodes A, Perel A, Martin GS, Della Rocca G, Vallet B, et al. Clinical review: Uptade on hemodynamic monitoring – a consensus of 16. Crit Care. 2011;15:229.
17. Walley KR. Use of central venosus oxygen saturation to guide theraphy. Am J Respir Crit Care Mod. 2011;184:514-20.
18. Janussi JL, Morss A, Tung R, Pino R, Fifer MA, Thompson BT, et al. Natriuretic peptide testing for the evaluation of critically ill patients with shock in the intensive care unit: a prospective cohort study. Crit Care. 2006;10:R37.
19. Au SM, Vieillard-Baron A. Bedside echocardiography in critically ill patients: a true hemodynamic monitoring tool. J Clin Monit Comput. 2012;26:335-60.
20. Leier CV, Binkley PF. Parenteral inotropic support for advanced congestive heart failure. Progress Cardiov Diseases. 1998;41:207-24.
21. De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL, Annane D, Vignon P, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. N Engl J Med. 2010;362:779-89.
22. De Luca L, Colucci WS, Nieminen MS, Massie BM, Gheorghiade M. Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings. Eur Heart J. 2006;27:1908-20.
23. Follath F, Cleland JGF, Just H, Papp JGY, Scholz H, Peuhkurinen K, et al. For the Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. Lancet. 2002;360:196-202.
24. Moiseyev VS, Põder P, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, et al, on behalf of RUSSLAN Study Investigators. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). Eur Heart J. 2002;23:1422-32.
25. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. Lancet. 2013;382:1638-45.
26. Thiele H, Ohman M, Desch S, Eitel I, de Waha S. Management of cardiogenic shock. Eur Heart J. 2015;36:1223.
27. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. 2012;33:2569-619.
28. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHAGuideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013;127:e362-e425.
29. Berger PB, Holmes Jr DR, Stebbins AL, Bates ER, Califf RM, Topol EJ. For the GUSTO-I Investigators. Impact of an aggressive invasive catheterization and revascularization strategy on mortality in patients with cardiogenic shock in the Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) Trial. An observational study. Circulation. 1997;96:122-7.
30. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, et al. For the SHOCK Investigators. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. N Engl J Med. 1999;341:625-34.
31. Migliorini A, Moschi G, Valenti R, Parodi G, Dovellini EV, Carrabba N, et al. Routine percutaneous coronary intervention in elderly patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. Am Heart J. 2006;152:903-8.
32. Sakai K, Nakagawa Y, Soga Y, Ando K, Yokoi H, Iwabuchi M, et al. Comparison of 30-day outcome in patients < 75 years of age versus > 75 years of age with acute myocardial infarction treated by primary coronary angioplasty. Am J Cardiol. 2006;98:1018-21.

Cuidados Perioperatórios em Cardiologia

33

Luciana Savoy Fornari
Danielle Menosi Gualandro
Daniela Calderaro
Bruno Caramelli

SUMÁRIO

Introdução

A intervenção cirúrgica se tornou um acontecimento comum na vida de qualquer pessoa. Estimativas recentes dão conta que nos últimos anos são realizados mais de 240 milhões de procedimentos cirúrgicos por ano no mundo, o que já supera o número de nascimentos. Levando-se em conta a média da expectativa de vida, estimamos que cada indivíduo deverá ser operado três vezes ao longo de sua existência, o que transforma esse acontecimento em parte integrante do seu cotidiano e de suas preocupações. Afinal, o diagnóstico, a opção pelo tratamento cirúrgico, os exames pré-operatório, a escolha do cirurgião e do hospital, o preparo, planejamento e as consequências emocionais e físicas associadas à intervenção consomem tempo, recursos e representam um grande desafio para a equipe de saúde envolvida e para o paciente e sua família. Nos Estados Unidos são realizados 25 milhões de procedimentos cirúrgicos não cardíacos anualmente, com uma taxa de mortalidade em torno de 0,5%[1], e no Brasil esse número é estimado em 3 milhões, mas com taxa de mortalidade cirúrgica de 2,65%[2]. A mortalidade associada aos procedimentos cirúrgicos está relacionada às complicações cardiovasculares ligadas à isquemia miocárdica no perioperatório, o que tem motivado a procura por melhores estratégias para a avaliação do risco cardiovascular e medidas de fármaco-proteção durante esse período.

O avanço das técnicas cirúrgicas e anestésicas, aliado ao progressivo aumento da expectativa de vida da população, tem trazido pacientes mais idosos e com mais comorbidades para a mesa operatória. O objetivo da avaliação perioperatória é estratificar corretamente o risco de determinado paciente desenvolver complicações cardiovasculares, dentro da perspectiva de um procedimento cirúrgico em particular, baseado na melhor avaliação clínica e de exames complementares apropriados, utilizados com critério, dentro das evidências científicas disponíveis. Além de estimar corretamente o risco, essa avaliação também visa à compensação da doença de base, à otimização do tratamento clínico, à instituição de medidas farmacológicas ou intervencionistas para diminuir o risco de complicações e à recomendação de cuidados apropriados de monitorização no intra e pós-operatório.

A consulta perioperatória

A avaliação clínica perioperatória é, antes de mais nada, uma intervenção multidisciplinar realizada por um time de médicos especialistas e pelo próprio paciente e sua família. Nesse grupo, o cardiologista possui uma posição de destaque, uma vez que as complicações cardiovasculares, além de serem as mais frequentes, são também as mais graves e temidas no período perioperatório. Existem vários algoritmos ou fluxogramas disponíveis para complementar o julgamento clínico, com vantagens e desvantagens que devem ser analisadas. Nenhum deles é perfeito e o avaliador pode se defrontar com situações em que o risco, na sua opinião, pode estar sendo subestimado e, outras vezes, superestimado. Essa impressão deve sempre ser mencionada no relatório de avaliação. Nessa anamnese, além da doença de base que motivou a indicação cirúrgica, devem ser investigadas as condições que podem contribuir para a estratificação do risco dentro dos algoritmos disponíveis de avaliação perioperatória (Quadro 1).

Por meio do exame físico, é possível avaliar a presença de cardiopatias preexistentes e sua estabilidade, além de possíveis comorbidades. Achados de exame físico podem revelar sinais associados ao maior risco de complicações no perioperatório (Tabela 1).

Quadro 1. Condições que podem contribuir para a estratificação do risco perioperatório
Antecedentes cirúrgicos e anestésicos
Necessidade de compensação de doenças prévias
Diagnóstico e condição de cardiopatias graves (insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial coronária, arritmias graves, valvopatias sintomáticas)
Capacidade funcional do paciente
Presença de dispositivos como marca-passos cardiodesfibriladores
Uso de medicamentos, álcool, tabagismo e drogas ilícitas
Investigar comorbidades (doença arterial periférica, insuficiência renal e hepática, diabete, doença cerebrovascular, doença pulmonar obstrutiva crônica, distúrbios de coagulação, alterações da função da tireoide)
Avaliar urgência e risco do procedimento cirúrgico, disponibilidade de unidade de terapia intensiva e suporte hemodinâmico, tipo de anestesia, tempo cirúrgico e necessidade de transfusão.

Tabela 1. Exame físico e risco de complicações no perioperatório

Sinal	S (%)	E (%)	RVP
B3 predizendo edema pulmonar[3]	17	99	14,6
B3 predizendo IAM ou morte cardíaca[3]	11	99	8,0
Aumento da PVC predizendo edema pulmonar[4,5]	19	98	11,3
Aumento da PVC predizendo IAM ou morte cardíaca[4,5]	17	98	9,4

Fonte: Modificado de McGee[3]. B3: terceira bulha; IAM: infarto agudo do miocárdio; PVC: pressão venosa central; RVP: razão de verossimilhança positiva: os valores indicam o quanto um resultado de um teste diagnóstico aumentará a probabilidade pré-teste de uma condição-alvo, podendo-se estimar que a chance de ocorrência do fenômeno analisado é alta (valores maiores do que 10), moderada (valores maiores do que 5 e menores do que 10), pequena (valores de 2 a 5) e insignificante (valores de 1 a 2).

Exames subsidiários

A indicação dos exames subsidiários deve ser individualizada para cada tipo de paciente conforme as comorbidades e cardiopatias prévias, levando-se em conta também o tipo e porte da cirurgia proposta. Para pacientes de baixo risco clínico que serão submetidos a procedimentos cirúrgicos de baixo risco, a solicitação de exames subsidiários rotineiros não está associada à diminuição da morbimortalidade perioperatória[6,7].

O eletrocardiograma (ECG) deve ser solicitado para os pacientes com história ou anormalidades no exame físico sugestivas de doença cardíaca, pacientes com alto risco de doença coronária ou com história de dor torácica isquêmica, e para aqueles com com diabete melito. Apesar da carência de evidências, algumas diretrizes recomendam o ECG para pacientes obesos e acima de 40 anos. A solicitação de radiografia de tórax deve ser guiada pela propedêutica clínica inicial, sendo reservada aos pacientes com história ou exame físico sugestivos de doenças cardiorrespiratórias, pacientes acima dos 40 anos e pacientes submetidos a cirurgias intratorácicas ou intra-abdominais de médio porte.

Exames laboratoriais estão reservados a populações portadoras de riscos especiais como hemograma para pacientes com história de anemia, doenças hematológicas ou hepáticas, suspeita de anemia ou intervenções de médio porte com previsão de sangramento e necessidade de transfusão. Testes da coagulação em pacientes em uso de anticoagulantes, portadores de insuficiência hepática, distúrbios da coagulação ou intervenções de médio porte. Dosagem de creatinina em pacientes nefropatas, diabéticos, hipertensos, hepatopatas ou portadores de insuficiência cardíaca[8].

Capacidade funcional

A importância de se avaliar a capacidade funcional dos pacientes no perioperatório reside no fato de estar bem estabelecida a pior evolução pós-operatória dos pacientes com baixa capacidade funcional[9,10]. A capacidade funcional pode ser estimada durante a história clínica mediante a avaliação das atividades diárias do paciente, expresso por equivalentes metabólicos (EM)[11]. O consumo de oxigênio (VO_2) de um homem de 40 anos e 70 kg, em repouso, corresponde a 3,5 mL/kg, e é definido como 1 EM. A capacidade funcional é classificada como excelente se > 10 EM, boa de 7 a 10 EM, moderada de 4 a 7 EM, ruim < 4 EM.

O risco inerente ao procedimento cirúrgico

Dependendo do porte e da urgência com que precisa ser realizado, o procedimento cirúrgico está relacionado a um risco intrínseco. Procedimentos cirúrgicos de urgência apresentam um risco de complicações duas a cinco vezes maior que os procedimentos eletivos[12,13] em razão da dificuldade de preparo e avaliação pré-operatórios adequados, compensação adequada do quadro clínico-cardiológico e muitas vezes da própria doença de base. Com relação aos tipos de cirurgias, as cirurgias vasculares de grande porte (aórtica, grandes vasos, vascular periférica) apresentam risco de complicações cardiovasculares mais alto, geralmente acima de 5%, por conta de a doença aterosclerótica constituir-se no substrato etiopatogênico, tanto da doença isquêmica cardíaca quanto das doenças vasculares (obstruções carotídeas, aneurisma de aorta, obstruções arteriais periféricas) (Quadro 2).

Acompanhamento perioperatório

Além da avaliação do risco pré-operatório é importante manter um acompanhamento de todo o período intra e pós-operatório. Esse último abrange o pós-operatório imediato (que compreende as primeiras 24 horas), o período pós-operatório não imediato (que se estende até a alta hospitalar), e o período pós-operatório tardio (estendendo-se até 30 dias). Pacientes considerados de risco intermediário e alto para complicações cardíacas

Quadro 2. Risco cardíaco conforme o procedimento cirúrgico

Alto (risco cardíaco ≥ 5%)
- Cirurgias vasculares (aórtica, grandes vasos, vascular periférica)
- Cirurgias de urgência ou emergência

Intermediário (risco cardíaco ≥ 1,0% e < 5%)
- Endarterectomia de carótida e correção endovascular de aneurisma de aorta abdominal
- Cirurgia de cabeça e pescoço
- Cirurgias intraperitoneais e intratorácicas
- Cirurgias ortopédicas
- Cirurgias prostáticas

Baixo (risco cirúrgico < 1,0%)
- Procedimentos endoscópicos
- Procedimentos superficiais
- Cirurgia de catarata
- Cirurgia de mama
- Cirurgia ambulatorial

Fonte: Adaptado de Fleisher et al.[8].

Tabela 2. Índice de Detsky modificado[15]

Variável	Pontos (0-53)
Infarto < 6 meses	10
Infarto prévio (> 6 meses)	5
Angina CF III	10
Angina CF IV	20
Angina instável nos últimos 3 meses	10
Edema pulmonar na última semana	10
Edema pulmonar alguma vez na vida	5
Suspeita de estenose aórtica grave	20
Ritmo não sinusal ou extrassístoles atriais	5
> 5 extrassístoles ventriculares/min	5
pO_2 < 60 mmHg, pCO_2 > 50 mmHg, K < 3 mEq/L, HCO_3 < 20 mEq/L, U > 50 mg/dL, C > 3,0 mg/dL, insuficiência hepática e baixa capacidade funcional por causa não cardíaca	5
Idade > 70 anos	5
Cirurgia de emergência	10

Classe I: 0-15 pontos; Classe II: 20-30 pontos; Classe III: > 30 pontos; C: creatinina; U: ureia.

têm indicação de monitorização eletrocardiográfica e de marcadores de necrose miocárdica seriada até o 3° ou 4° PO, muitas vezes em ambiente de terapia intensiva ou semi-intensiva, uma vez que a maior incidência de complicações isquêmicas ocorre nesse período[8].

Os algoritmos de avaliação perioperatória

Vários algoritmos foram propostos para estimar o risco de complicações perioperatórias e representam uma ferramenta para complementar a opinião clínica do avaliador. Todos eles possuem vantagens e desvantagens, mas contribuem de forma importante para predizer a ocorrência de complicações no perioperatório[14,15]. Os estudos comparativos entre os diversos algoritmos não foram capazes de identificar qual deles é o melhor. Dependendo do tipo de cirurgia e das condições clínicas do paciente, os resultados obtidos podem ser muito diferentes. Dessa forma, é recomendado que sejam utilizados mais de um algoritmo e que seja escolhido o resultado que identifica o risco mais elevado de complicações. Optamos por descrever os algoritmos mais recentes e atualmente mais utilizados.

Índice de Detsky

Neste índice, Detsky et al.[15] incluíram variáveis com pontuações diferentes e complementares ao índice proposto por Goldman na década de 1970. A soma das variáveis estratifica os pacientes em três classes, sendo classe I (0 a 15 pontos), classe II (20 a 30 pontos) e classe III (> 30 pontos). As variáveis e suas respectivas pontuações encontram-se descritas na Tabela 2.

American College of Physicians

No algoritmo do American College of Physicians[16,17] utiliza-se o índice cardíaco modificado de Detsky para fazer a avaliação inicial do risco. Pacientes considerados Classes II e III são considerados de alto risco, com risco estimado de complicações cardiológicas perioperatórias maior que 15%, devendo ser encaminhados para a avaliação da natureza desse risco e a necessidade de otimização terapêutica, se houver possibilidade de adiamento ou cancelamento da cirurgia não cardíaca.

Pacientes considerados classe I devem ser submetidos a uma avaliação adicional pelas variáveis de baixo risco de Eagle[18] e Vanzetto[19], com o objetivo de potencializar a avaliação do risco mediante a avaliação de variáveis adicionais. Pacientes que apresentam menos de duas variáveis de baixo risco são classificados como de baixo risco (< 3% de risco de complicações cardiovasculares perioperatórias), podendo ser encaminhados diretamente para a cirurgia. Pacientes com mais de duas variáveis de baixo risco são considerados como de risco intermediário (3 a 15% de risco de complicações cardiovasculares no perioperatório), e a conduta posterior dependerá do tipo de procedimento cirúrgico proposto. No caso de cirurgias vasculares, recomenda-se uma estratificação adicional por meio de provas funcionais como a cintilografia miocárdica e no caso de cirurgias não vasculares o paciente deve ser encaminhado sem exames adicionais, com uma estimativa de risco de complicações de 3 a 15%.

Índice cardíaco revisado de Lee

Thomas Lee et al. desenvolveram um índice simplificado para estratificação de risco avaliando uma população de mais de 4.000 pacientes submetidos a cirurgias não cardíacas[20]. Nesse índice, foram identificadas seis variáveis independentes capazes de prever as complicações cardíacas perioperatórias mais graves: infarto agudo do miocárdio (IAM), fibrilação ventricular ou parada cardíaca primária e bloqueio atrioventricular total. Cada uma dessas variáveis recebe um ponto e a soma desses

pontos classifica o paciente em classes crescentes de risco: I, com 0,4%, II com 1,0%, III com 7% e IV com 11% de risco de complicações cardíacas. Dessa forma, mais de duas variáveis por esse índice caracteriza o paciente como portador de um risco moderado (7%) a alto (11%) para complicações cardíacas no perioperatório (Tabela 3).

Estudo multicêntrico de avaliação perioperatória (EMAPO)

O EMAPO[13] foi um estudo clínico prospectivo, observacional e multicêntrico brasileiro que nasceu da necessidade de se validar uma ferramenta que contemplasse uma população mais heterogênea, como a que temos no nosso país, incluindo avanços no diagnóstico e tratamento das doenças cardiovasculares, com a inclusão de variáveis não existentes em outros algoritmos, como doença arterial coronária assintomática, estenose mitral grave, aneurisma de aorta abdominal, transplantes e outras comorbidades (Tabela 4).

A população do estudo incluiu 700 pacientes submetidos a cirurgias não cardíacas. Nesse algoritmo foram atribuídos pontos que somados dão origem a um escore que divide os pacientes em cinco níveis de risco (Tabela 5).

A segunda diretriz de Avaliação Perioperatória da SBC propôs um fluxograma para a avaliação perioperatória que pode ser muito útil na prática clínica[8] (Quadro 3). Na etapa I são excluídas as condições cardíacas agudas que, pelo risco perioperatório extremamente elevado, em geral obrigam o cancelamento da cirurgia não cardíaca: o IAM, o choque cardiogênico, o edema agudo de pulmão e as bradiarritmias ou taquiarritmias graves. Excluídas as condições da primeira etapa o avaliador deve seguir para a etapa II, em que a estratificação do risco perioperatório do paciente deve ser realizada segundo os algoritmos de preferência (algoritmo de Lee, ACP ou EMAPO). A etapa III tem por objetivo recomendar a conduta com base no risco encontrado. Nos pacientes considerados de baixo risco (classes I e II de Lee, baixo risco pelo ACP, e 5 pontos pelo EMAPO) o paciente pode ser encaminhado diretamente para a cirurgia sem necessidade de investigação adicional. Nos pacientes considerados como de risco intermediário (classes III e IV de Lee acrescentando-se os casos de ICC ou angina no máximo CF II, risco intermediário pelo ACP, e 6 a 10 pontos pelo EMAPO), o paciente deve ser encaminhado para um teste funcional de isquemia, nos casos de cirurgia vascular, principalmente, com a possibilidade de ser indicada também no caso de cirurgias de médio risco, mas com um nível de evidência menor. Fora dessas situações, o paciente deve ser encaminhado para a cirurgia proposta como portador de risco cardíaco perioperatório intermediário sem necessidade de investigação adicional, mesmo porque qualquer investigação adicional não mudará a sua categoria de risco.

Tabela 3. Índice de Lee et al.[20]

Variável	Pontos
Operações de alto risco	1
Doença isquêmica do coração	1
História de insuficiência cardíaca	1
História de doença cerebrovascular	1
Diabete insulino-dependente	1
Creatinina pré-operatória > 2,0 mg/dL	1

Classe I: 0 ponto; Classe II: 1 ponto; Classe III: 2 pontos; Classe IV: ≥ 3 pontos.

Tabela 4. Classificação do risco de acordo com o EMAPO[13]

Total de pontos	Tipo de risco	Complicações cardíacas esperadas
0	Muito baixo	< 1%
≤ 5	Baixo	< 3%
Entre 6 e 10	Moderado	< 7%
Entre 11 e 15	Elevado	≤ 13%
≥ 15	Muito elevado	> 13%

Quadro 3. Fluxograma para avaliação perioperatória[8]

Etapa I: Excluir condições cardíacas agudas
Se angina instável, infarto agudo do miocárdio, choque cardiogênico, edema agudo dos pulmões, bradiarritmia ou taquiarritmia grave, o paciente tem risco espontâneo muito elevado e a operação cardíaca deve, sempre que possível, ser cancelada e reconsiderada somente após estabilização cardíaca.

Etapa II: Estratificar o risco conforme algoritmo de preferência; Lee, ACP, EMAPO

Etapa III: Conduta

Baixo risco	Risco intermediário	Alto risco
▪ Lee: classe I e II ▪ ACP: baixo risco ▪ EMAPO: até 5 pontos diretamente para a operação	Lee: classes III e IV ▪ (+ ICC ou angina, no máximo CFII) ▪ ACP: risco intermediário ▪ EMAPO: 6 a 10 pontos Teste funcional de isquemia, se for mudar conduta, nas seguintes situações: cirurgia vascular cirurgia de médio risco	▪ Lee: classes III e IV (+ ICC ou angina, CF III ou IV) ▪ ACP: alto risco ▪ EMAPO: ≥ 11 pontos Sempre que possível, adiar a operação até estabilizar a condição cardíaca. Se a natureza do risco for isquêmica: cateterismo

ACP: American College of Physicians; CF: classe funcional; EMAPO: Estudo Multicêntrico de Avaliação Perioperatória; ICC: insuficiência cardíaca congestiva.

Novas diretrizes da ACC/AHA[21]

As novas diretrizes americanas publicadas em 2014 consideram que uma ferramenta de estimativa de risco perioperatório validada pode ser útil para predizer a possibilidade de complicações cardiológicas em pacientes submetidos a cirurgias não cardíacas. Eles sugerem a utilização do *Revised Cardiac Risk Index* (RCRI)[22], do American College of Surgeons NSQIP MICA[23], ou do American College of Surgeons NSQIP Surgical Risk Calculator[24], como alternativas de escores para estimar o risco de even-

Tabela 5. Variáveis e pontuações incluídos no EMAPO[13]

Fatores de risco – variáveis		Pontos
Menores	Paciente inativo e acamado	4
	Hipertensão arterial com hipertrofia ventricular esquerda e alterações de ST-T	4
	Acidente vascular isquêmico < 3 meses	4
	Diabete melito associado a nefropatia/cardiopatia ou uso de insulina	4
	Insuficiência coronária com teste indutor de isquemia negativo < 3 meses	4
	Cirurgia intraperitoneal, intratorácica, de aorta e seus ramos ou ortopédica de grande porte	4
	Presença de aneurisma de aorta assintomático, sem indicação cirúrgica	4
	Idade > 70 anos	5
	Infarto agudo do miocárdio > 6 meses	5
	Edema agudo de pulmão secundário a insuficiência cardíaca congestiva > 1 semana	5
	Fibrilação atrial crônica, taquiarritmias atriais paroxísticas e taquicardias ventriculares não sustentadas documentadas	5
	pO_2 < 60 mmHg ou pCO_2 > 50 mmHg, K < 3 mEq/L ou HCO_3 < 20 mEq/L, U > 50 mg/dL ou creatinina > 2,3 mg/dL, AST elevada ou doença hepática ativa	5
Moderados	Infarto agudo do miocárdio < 6 meses e fora da fase aguda	10
	Angina estável atual	10
	Angina instável < 3 meses, atualmente ausente	10
	Edema agudo de pulmão secundário a insuficiência cardíaca congestiva < 1 semana	10
	Taquiarritmias supraventriculares sustentadas com resposta ventricular elevada. Arritmia ventricular repetitiva sustentada e documentada/passado de fibrilação ventricular/episódio de morte súbita abortada > 3 meses/portador de desfibrilador automático implantável	10
	Angina CF III	10
	Cirurgia de emergência	10
	Cirurgia de transplante. Receptor de órgãos vitais: fígado e rim	10
	Estenose mitral grave	10
Maiores	Angina CF IV	20
	Estenose aórtica crítica	20
	Insuficiência cardíaca congestiva CF IV	20
	Fase aguda de infarto agudo do miocárdio	20
	Episódio recente de fibrilação ventricular ou morte súbita abortada em não portador de desfibrilador automático implantável	20
	Cirurgia de transplante. Receptor de órgãos vitais: pulmão	20

tos cardíacos maiores em cirurgias não cardíacas. O RCRI é um índice extremamente simples que a partir de seis preditores de risco (Cr ≥ 2 mg/dL, insuficiência cardíaca, diabete melito insulino-dependente, história de AVC ou EIT, doença isquêmica cardíaca e cirurgia intratorácica, intra-abdominal ou cirurgia vascular suprainguinal) classifica os pacientes em baixo risco caso apresentem no máximo um preditor de risco, e em alto risco caso apresentem mais de dois preditores. As outras duas ferramentas desenvolvidas pelo American College of Surgeons incluem uma quantidade bem maior de variáveis que podem ser calculadas on-line: <www.riskcalculator.facs.org>[23] e <http://www.surgicalriskcalculator.com/miocardiacarrest>[24].

Diagnóstico e tratamento do infarto perioperatório (IAMPO)

Dois mecanismos distintos podem levar ao IAMPO: instabilização de placas de aterosclerose com ruptura e trombose ou alterações na relação oferta/consumo de oxigênio do miocárdio em pacientes com doença arterial coronária (DAC) crônica e estenoses significativas[25] (Figura 1).

As evidências sugerem que, para maximizar a eficácia das estratégias para redução de risco de IAM, deve-se considerar os dois mecanismos como possíveis alvos terapêuticos. A maioria dos IAMPO ocorre nas primeiras 72 horas após a operação[26-29], na maior parte das vezes sem supradesnível do segmento ST (IAMSSST). Infelizmente, o IAM é muitas vezes reconhecido tardiamente, o que explica a alta morbimortalidade observada.

As operações vasculares arteriais são as mais relacionadas ao IAM (cerca de 40% dos IAMPO)[26-28]. O diagnóstico do IAMPO é um desafio porque cerca de 50% dos pacientes não apresentam dor torácica[27-29]. Quando presente, a dor pode ser mascarada por sedativos ou atribuída à incisão cirúrgica. Por isso, a avaliação do eletrocardiograma e dos marcadores de necrose miocárdica são

Ruptura de placa Trombose	X	Desbalanço na oferta/consumo de O_2
↑ Agregabilidade plaquetária		Instabilidade hemodinâmica
↑ Resposta inflamatória		Anemia
↑ FC e PA		Dor
↑ Níveis de catecolaminas		↑ Tônus simpático
↓ Atividade fibrinolítica		Estenoses coronárias
IAM tipo 1	X	IAM tipo 2

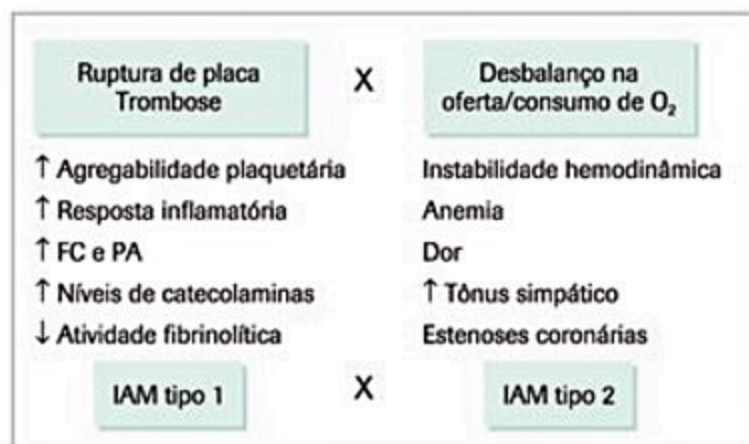



Figura 1. Fisiopatologia do infarto agudo do miocárdio (IAM) perioperatório.
FC: frequência cardíaca; PA: pressão arterial.

Quadro 4. Critérios diagnósticos de IAM

Elevação e queda de marcadores de necrose miocárdica associado a:
Sintomas de isquemia miocárdica
Alterações ECG sugestivas de isquemia
Ondas Q novas no ECG
Alteração de contratilidade segmentar nova no ECO
Identificação de trombo intracoronário no cate ou na necropsia
Morte súbita precedida por:
Sintomas de isquemia miocárdica e supradesnível do segmento ST ou BRE novo
Evidência angiográfica de trombo
Antes da obtenção de amostras de sangue para dosagens de marcadores

Fonte: Adaptado de Thygesen K et al.[30]. Cate: cateterismo; ECG: eletrocardiograma; ECO: ecocardiograma.

fundamentais para o diagnóstico e devem ser realizadas em todos os pacientes com risco intermediário ou alto de eventos cardiovasculares de acordo com a avaliação pré-operatória. As mudanças evolutivas são mais úteis para o diagnóstico. O ecocardiograma pode ajudar na documentação de novas áreas de alteração na contratilidade segmentar e no diagnóstico de outras causas de elevação de troponina, mas um exame normal não descarta o diagnóstico de IAMPO.

O marcador de necrose de escolha no perioperatório é a troponina, uma vez que a CKMB é inespecífica, podendo estar alterada por conta de um aumento na creatinofosfoquinase (CPK) resultante do procedimento cirúrgico. Por outro lado, a troponina pode estar elevada em situações como tromboembolismo pulmonar, insuficiência cardíaca descompensada, sepse, miocardite, insuficiência renal, choque ou pericardite, fenômenos que podem ocorrer no perioperatório. Para o diagnóstico do IAMPO devemos respeitar os critérios de IAM da definição universal de IAM (Quadro 4)[30].

Além disso, o IAM deve ser diferenciado da elevação isolada de troponina, que é uma entidade caracterizada pela elevação dos níveis de troponina, sem manifestações clínicas, sem alterações eletrocardiográficas, na ausência de outras situações clínicas que expliquem esse aumento. Apesar de a elevação isolada de troponina também ter implicações no prognóstico em longo prazo, esse paciente não deve receber tratamento para IAM[31-32].

Estratificação de risco e tratamento

Os escores convencionais para avaliação de risco em pacientes com SCA (TIMI, GRACE, Braunwald) podem ser utilizados em pacientes com IAMPO embora não tenham sido validados nessa população[33-35]. A mortalidade em pacientes com IAMPO é muito maior do que a de pacientes com IAM espontâneo, variando entre 11 e 35%[27-28,36]. Recentemente, Devereaux et al. propuseram um escore de risco específico para pacientes com IAMPO. Nesse escore, considera-se a idade acima de 75 anos (1 ponto), a presença de supradesnível do segmento ST (2 pontos) e presença de isquemia em parede anterior do ECG (1 ponto). Quanto mais pontos, maior a mortalidade[37] (Figura 2). Quanto à avaliação do risco de sangramento, os escores normalmente utilizados no IAM espontâneo, como CRUSADE, por exemplo, também não são validados no perioperatório, por isso na estimativa do risco de sangramento, a informação da equipe cirúrgica sempre deve ser considerada[38].

Quanto ao tratamento, não existem estudos randomizados direcionados especificamente ao tratamento do IAM perioperatório. Geralmente, utilizam-se as diretrizes de tratamento do IAM espontâneo, mas respeitando algumas considerações específicas do ambiente perioperatório[39-41]. O tratamento sempre deve ser individualizado com uma abordagem multidisciplinar, pesando o risco isquêmico com o risco de sangramento.

No IAM com supradesnível do segmento ST, a trombólise está contraindicada e o paciente deve ser encaminhado para a angioplastia primária, desde que o paciente não tenha sangramento ativo que contraindique o uso da dupla antiagregação. A estratégia invasiva imediata com angioplastia é segura e pode reduzir a mortalidade de pacientes selecionados com IAM perioperatório[42-43].

No IAM sem supradesnível do segmento ST recomenda-se a antiagregação com ácido acetilsalicílico (AAS), clopidogrel e a anticoagulação com heparina não fracionada ou de baixo peso molecular com cautela e após uma

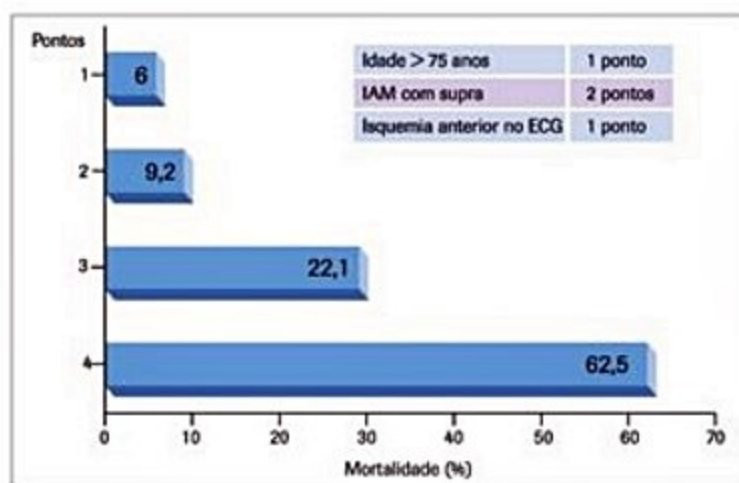



Figura 2. Escore de risco de mortalidade em pacientes com IAMPO.
ECG: eletrocardiograma; IAM: infarto agudo do miocárdio; IAMPO: infarto perioperatório. Fonte: adaptada de Botto F et al.[37]

discussão interdisciplinar da relação risco/benefício. Além disso, deve-se considerar a correção de fatores secundários, como anemia, dor, taquicardia e hipertensão[25,42]. Em pacientes hemodinamicamente estáveis, pode-se tentar uma estratégia conservadora em um primeiro momento, com correção de todos os fatores secundários e medicações e estratificação invasiva antes da alta hospitalar. Já em pacientes com critérios de pior prognóstico (idade acima de 75 anos, isquemia em parede anterior, congestão pulmonar, instabilidade hemodinâmica ou elétrica ou recorrência de isquemia), deve-se realizar a estratégia invasiva o mais precoce possível.

Referências bibliográficas

1. Bash D, Eagle KA. Perioperative evaluation and management of patients with known or suspected cardiovascular disease who undergo non-cardiac surgery in hurt's the heart, 10. ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2129-42.
2. Ministério da saúde. Secretaria executive. SUS – DATASUS. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>.
3. McGee S. Evidence-based physical diagnosis. Philadelphia: Saunders; 2001.
4. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, Southwick FS, Krogtad D, Murray B, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. N Engl Med. 1977;297(16):845-50.
5. Goldman L, Caldera DL, Southwick FS, Nussbaum SR, Murray B, O'Malley TA, et al. Cardiac risk factors and complications in noncardiac surgery. Medicine (Baltimore). 1978;57(4):357-70.
6. Schein OD, Katz J, Bass EB, Tielsch JM, Lubomski LH, Felsman MA, et al. The value of routine perioperative medical testing before cataract surgery. Study of Medical Testing Cataract Surgery. N Engl Med. 2000;342(3):168-75.
7. Chung F, Yuan H, Yin L, Vairavanathan S, Wong DT. Elimination of preoperative testing in ambulatory surgery. Anesth Analg. 2009;108(2):467-75.
8. Gualandro DM, Yu PC, Calderaro D, Marques AC, Pinho C, Caramelli B, et al. II Diretriz de avaliação perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol. 2011;96(3 supl.1):1-68.
9. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkings H, Chaikof E, Fleishman KE, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on periopertive cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee on Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluationfor Noncardiac Surgery): developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, America Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Vascular Medicine and Biology, and Society of Vascular Surgery. Circulation. 2007;116(17):e418-99.
10. Fletcher GF, Balady G, Froelicher VF, Hartley LH, Haskell WL, Pollock ML. Exercise standards. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Writing Group. Circulation. 1995;91(2):580-615.
11. Reilly DF, McNeely MJ, Doerner D, et al. Self-reported exercise tolerance and the risk of serious perioperative complications. Arch Intern Med. 1999;159(18):2185-92.
12. ACC/AHA Guideline Update on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). J Am Coll Cardiol. 2002;39:542-53.
13. Pinho C, Grandini PC, Gualandro DM, Carderaro D, Monachini M, Caramelli B. Multicenter Study of Perioperative Evaluation for Noncardiac Surgeries in Brazil (EMAPO). Clinics. 2007;62(1):17-22.
14. Goldman L, Caldera D, Nussbaum SR, Southwick FS, Krogstad D, Murray B, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. N Engl J Med. 1977;297(16):845-50.
15. Detsky AS, Abrams HB, Forbath N, Scott JG, Hilliard JR. Cardiac assessment for patients undergoing noncardiac surgery: a multifactorial clinical risk index. Arch Intern Med. 1986;146(11):2131-34.
16. American College of Physicians. Clinical Guidelines, Part I. Guidelines for assessing and managing the perioperative risk from coronary artery disease associated with major noncardiac surgery. Ann Intern Med. 1997;127(4):309-12.
17. Palda VA, Detsky AS. Clinical Guideline, Part II. Perioperative assessment and managementof risk from coronary artery disease. Ann Intern Med. 1997;127(4):313-28.
18. Eagle KA, Coley CM, Newell JB, Brewster DC, Darling RC, Strauss HW, et al. Combining clinical and thallium data optimizes preoperative assessment of cardiac risk before major vascular surgery. Ann Intern Med. 1989;110(1):859-66.
19. Vanzetto G, Machecourt J, Blendea D, Fagret D, Borrel E, Magne JL, et al. Additive value of thallium single-photon emission computed tomography myocardial imaging for prediction of perioperative events in clinically selected high cardiac risk patients having abdominal aortic surgery. Am J Cardiol. 1996;77(2):143-8.
20. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. Circulation. 1999;100(10):1043-9.
21. Fleisher LA, Fleishmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing non-cardiac surgery: a report of the American College of cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014;64:e77-137.
22. Ford MK, Beattie WS, Wijeysundera DN. Systematic review: prediction of perioperative cardiac complications and mortality by the revised cardiac risk index. Ann Intern Med. 2010;152:26-35.
23. Cohen ME, Ko CY, Bilimoria KY, Zhou L, Huffman K, Wang X, et al. Optimizing ACS NSQIP modeling for evaluation of surgical quality and risk: patient risk adjustment, procedure mix adjustment, shrinkage adjustment, and surgical focus. J Am Coll Surg. 2013;217:336-346.e1.
24. Gupta PK, Gupta H, Sundaram A, Kaushik M, Fang X, Miller WJ, et al. Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. Circulation. 2011;124:381-7.
25. Gualandro DM, Calderaro D, Yu PC, Caramelli B. Acute myocardial infarction after noncardiac surgery. Arq Bras Cardiol. 2012;99(5):1060-7.
26. Kikura M, Oikawa F, Yamamoto K, Iwamoto T, Tanaka KA, Sato S, et al. Myocardial infarction and cerebrovascular accident following non-cardiac surgery: differences in postoperative temporal distribution and risk factors. J Thromb Haemost. 2008;6(5):742-8.
27. Gualandro DM, Campos CA, Calderaro D, Yu PC, Marques AC, Pastana AF, et al. Coronary plaque rupture in patients with myocardial infarction after noncardiac surgery: Frequent and dangerous. Atherosclerosis. 2012.
28. Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, Guyatt G, Sigamani A, Garutti I, et al. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. Ann Intern Med. 2011;154(8):523-8.
29. Badner NH, Knill RL, Brown JE, Novick TV, Gelb AW. Myocardial infarction after noncardiac surgery. Anesthesiology. 1998;88(3):572-8.
30. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2012;60(16):1581-98.
31. Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P, Walsh M, Berwanger O, Villar JC, et al. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. JAMA. 2012;307(21):2295-304.
32. Redfern G, Rodseth RN, Biccard BM. Outcomes in vascular surgical patients with isolated postoperative troponin leak: a meta-analysis. Anaesthesia. 2011;66(7):604-10.
33. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA. 2000;284(7):835-42.
34. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. Circulation. 2000;102(17):2031-7.
35. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). BMJ. 2006;333(7578):1091.
36. Gandhi R, Petruccelli D, Devereaux PJ, Adili A, Hubmann M, de Beer J. Incidence and timing of myocardial infarction after total joint arthroplasty. J Arthroplasty. 2006;21(6):874-7.
37. Botto F, Alonso-Coello P, Chan MT, Villar JC, Xavier D, Srinathan S, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. Anesthesiology. 2014;120(3):564-78.
38. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. Circulation. 2009;119(14):1873-82.
39. Gualandro DM, Yu PC, Calderaro D, Marques AC, Pinho C, Caramelli B, et al. II Guidelines for perioperative evaluation of the Brazilian Society of Cardiology. Arq Bras Cardiol. 2011;96(3 Suppl 1):1-68.
40. Gualandro D, PC Y, Calderaro D, Caramelli B, et al. II Diretriz de Avaliação Perioperatória – Atualização e enfoque para operações vasculares arteriais. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2013.
41. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014;130(25):e344-426.
42. Adesanya AO, de Lemos JA, Greilich NB, Whitten CW. Management of perioperative myocardial infarction in noncardiac surgical patients. Chest. 2006;130(2):584-96.
43. Berger PB, Bellot V, Bell MR, Horlocker TT, Rihal CS, Hallett JW, et al. An immediate invasive strategy for the treatment of acute myocardial infarction early after noncardiac surgery. Am J Cardiol. 2001;87(9):1100-2, A6, A9.

34 Exercício no Paciente Cardiopata

Carlos Eduardo Negrão
Maria Urbana P. B. Rondon
Patricia Alves de Oliveira

SUMÁRIO

Introdução

Atualmente, as atividades físicas são reconhecidamente processos terapêuticos coadjuvantes no tratamento das cardiopatias, seja no controle dos fatores de risco, na prevenção secundária ou no processo de reabilitação pós-evento cardiovascular agudo, com recomendação IA nas diretrizes atuais de hipertensão arterial sistêmica, coronariopatia e insuficiência cardíaca[1].

Doenças cardiovasculares são as principais causas de morte em todo o mundo. No Brasil, são responsáveis por 32% do total de mortes[2], portanto, estratégias de prevenção e reabilitação devem constituir uma estratégia multiprofissional de grande importância na cardiologia, a fim de auxiliar os pacientes a restabelecer seu lugar na sociedade, pela recuperação física, mental e social.

Apesar da dificuldade em se avaliar impacto da mortalidade em programas de reabilitação, principalmente por conta da baixa adesão no longo prazo[3], uma metanálise recente mostrou redução de mortalidade total, mortalidade cardiovascular e infarto agudo do miocárdio (IAM) fatal de 20, 22 e 25%[4], respectivamente, em pacientes com alto risco de doença cardiovascular pós-IAM e em estudo americano, incluindo participantes de programas de reabilitação cardiovascular, com redução da mortalidade de 34% após 5 anos de acompanhamento[5].

Associado a estas evidências, um estudo longitudinal realizado por Myers et al., que acompanhou 6.213 homens durante 6,2 ± 3,7 anos, demonstrou que pessoas mais ativas têm risco de morte significativamente diminuído em relação às pouco ativas, esta relação entre o nível de atividade física e a menor taxa de mortalidade ocorria não somente em pacientes com doença cardiovascular, mas também, em indivíduos saudáveis, sem problemas cardiovasculares ou fatores de risco associados[6].

Reabilitação cardíaca: avaliação e planejamento

Os cardiopatas a serem incluídos em um programa de atividade física devem realizar uma avaliação pré-participação, na qual será realizada uma estratificação de risco para eventos cardiovasculares, considerando-se a doença de base, função ventricular, intervenções cirúrgicas prévias, arritmia esforço-induzida, isquemia residual, sintomas, medicação, período pós-evento e, principalmente, capacidade funcional, estimada pelo questionário de atividades de vida diária e posteriormente detectada e confirmada por um teste de esforço.

Após avaliação clínica inicial, o paciente cardiopata deve ser submetido a teste de esforço, a fim de avaliar principalmente a resposta hemodinâmica frente ao esforço, o que pode ser realizado tanto por teste ergométrico como por teste ergoespirométrico.

Nesta fase, o teste ergoespirométrico (cardiopulmonar) é o exame mais recomendado principalmente por se tratar de um exame no qual se detecta, pela captação direta da ventilação, alterações metabólicas ao esforço, fornecendo informações adicionais à análise eletrocardiográfica.

Capacidade funcional objetiva, análise de marcadores prognósticos, diagnóstico diferencial da dispneia em casos de doenças associadas e detecção dos limiares ventilatórios para prescrição otimizada das atividades físicas, representam o grande diferencial da ergoespirometria em relação ao teste ergométrico.

O teste ergoespirométrico pode ser realizado em esteira ou em bicicleta, por meio de um protocolo de rampa, ou seja, com incremento uniforme de carga, individualizado pela capacidade funcional estimada, com o objetivo de obter cansaço máximo subjetivo e metabólico, em período de 8 a 12 minutos.

Tabela 1. Estratificação de risco para inclusão de um paciente em programa de reabilitação cardiovascular

Baixo risco	Risco moderado	Alto risco
Ausência de disfunção significativa do ventrículo esquerdo (fração de ejeção > que 50%)	Disfunção ventricular esquerda moderada (fração de ejeção entre 40 e 49%)	Disfunção grave da função do ventrículo esquerdo (fração de ejeção menor que 40%)
Ausência de arritmias complexas em repouso ou induzidas pelo exercício	Sinais/sintomas, incluindo angina em níveis moderados de exercício (5-6,9 METS) ou no período de recuperação	Sobreviventes de parada cardíaca ou morte súbita
Infarto do miocárdio; revascularização miocárdica, angioplastia coronária transluminal percutânea, não complicados		Arritmias ventriculares complexas em repouso ou exercício
Ausência de insuficiência cardíaca congestiva ou sinais/sintomas que indiquem isquemia pós-evento		Infarto de miocárdio ou cirurgia cardíaca complicadas com choque cardiogênico; insuficiência cardíaca congestiva e/ou sinais/sintomas de isquemia pós-procedimento
Assintomático, incluindo ausência de angina com o esforço ou no período de recuperação		Comportamento hemodinâmico anormal ao esforço (especialmente curva deprimida ou queda da pressão arterial sistólica, ou incompetência cronotrópica não medicamentosa com o incremento da carga)
Capacidade funcional igual ou > que 7 METS ou 20,0 ml/kg/min		Capacidade funcional menor a 5 METS ou < 16,0 mL/kg/min)
		Sintomas e/ou sinais, incluindo angina a baixo nível de exercício (< 5 METS) ou no período de recuperação
		Infradesnível do segmento ST isquêmico durante exercício (maior a 2 mm)

Adaptada de AACVPR. Guidelines for Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention Programs, 2004.

Tabela 2. Avaliação funcional durante teste incremental em esteira em indivíduos com insuficiência cardíaca. Classificação de Weber-Janicki

Gravidade/ Limitação	CF NYHA	Pico VO_2 (mL/kg/min)	Limiar anaeróbio	Índice cardíaco máx. (L/min/m²)
Nenhuma a discreta	I	> 20	> 14	> 8
Discreta a moderada	II	16 - 20	10 -14	6 - 8
Moderada a grave	III	10 -16	6-10	4 - 6
Grave	IV	< 10	< 6	2 - 4

Adaptada de Weber, et al.

Principais indicações de teste ergoespirométrico[7]:

- Avaliação da classe funcional da insuficiência cardíaca congestiva (ICC).
- Avaliação pré-transplante (prognóstico e indicação).
- Prescrição de atividades físicas (reabilitação cardiovascular).
- Dispneia a esclarecer.
- Insuficiência cardíaca com função ventricular.
- insuficiência diastólica.
- Miopatias.
- Cardiopatias congênitas.
- Insuficiência coronariana.
- Avaliação da performance de atletas.

Os programas de reabilitação cardíaca podem ser direcionados somente às atividades físicas, ou seja, *exercise only*, ou mais amplo, com intervenções de uma equipe multiprofissional, na tentativa de recuperar o indivíduo como um todo, ou seja, um programa *total care*, com mudanças no estilo de vida com ênfase na atividade física programada, adoção de hábitos alimentares saudáveis, abandono do tabagismo e do uso de drogas em geral, além de estratégias para modular o estresse.

Os resultados obtidos na avaliação clínico/cardiológica e cardiopulmonar em exercício são utilizados para a prescrição de exercício para o paciente cardiopata. Esse procedimento individualizado é crucial para que se alcancem os resultados esperados no programa de reabilitação cardiovascular.

Os exercícios devem ser preferencialmente aeróbios e de moderada intensidade, ou seja, deve variar entre o limiar anaeróbio e o ponto de compensação respiratória, ou indiretamente, 40 a 60% VO_2 máximo.

Na ausência de teste ergoepirométrico, utilizam-se fórmulas indiretas, com os dados obtidos no teste ergométrico. Embora esse procedimento possa superestimar a intensidade do treinamento físico para cardiopatas, a utilização da frequência cardíaca de reserva (fórmula de Karvonen) parece ser a mais indicada por se aproximar mais dos parâmetros metabólicos de análise direta.

$$FC = (FC\ máxima - FC\ repouso) \times \% + FC\ repouso$$

Em que % é a variação da intensidade de esforço, na dependência da cardiopatia, condicionamento físico e tempo pós-evento cardiovascular, atentando-se para as necessárias adaptações na dependência de arritmias, comportamento da pressão arterial e frequência cardíaca de isquemia.

Alguns aspectos devem ser considerados no programa de exercício físico. Primeiramente, a sessão deve progredir gradualmente até atingir a intensidade e a duração pretendida. A intensidade inicial pode ser o limiar anaeróbio e progredir até o ponto de compensação respiratória no decorrer das sessões. Da mesma forma, a duração pode ser iniciada com 20 a 30 minutos e progredir até os 40 minutos pretendidos, por pelo menos 3 vezes por semana.

Alguns estudos realizados nos últimos anos sugerem que o treinamento aeróbio pode ser realizado de forma intervalada, alternando-se intensidade moderada (50 a 60% do consumo de oxigênio de pico) e intensidade elevada (80 a 90% do consumo de oxigênio de pico)[8]. Entretanto, essa forma de exercício intervalado ainda precisa de maiores comprovações para que seja adotada nos programas de reabilitação cardiovascular.

Reabilitação na insuficiência cardíaca

Já está bem estabelecido que um programa de reabilitação cardíaca para pacientes com insuficiência cardíaca é eficiente e benéfico. Reduz atividade simpática, restabelece barorreflexo e reduz biomarcadores, além de diminuir sintomas de depressão e melhorar qualidade de vida[9].

Aumenta a capacidade funcional, ou seja, a tolerância aos esforços, melhora a miopatia periférica[10], principalmente por provocar alterações significativas na musculatura esquelética, pela diminuição da expressão de TNF-alfa e de interleucina-1-beta no vasto lateral e previne a redução de força do diafragma e força dos músculos respiratórios, provocadas pelo TNF-alfa[11].

Esses resultados têm implicações clínicas para o paciente, uma vez que a atividade nervosa simpática muscular e o fluxo sanguíneo muscular são preditores independentes de mortalidade na insuficiência cardíaca[12].

Reabilitação na doença aterosclerótica coronariana

Dados do Ministério da Saúde revelam, ainda, que do total de mortes por doenças do aparelho circulatório ocorridas no Brasil em 2006, 48% foram por doenças isquêmicas do coração[13]. Neste contexto, tem sido crescente o reconhecimento da reabilitação cardiovascular como parte do tratamento da doença arterial coronariana (DAC) e dos diferentes fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento e a progressão.

A reabilitação cardíaca é indicada para pacientes com DAC, pós-IAM, angina estável, após a revascularização do miocárdio ou angioplastia e inclui no programa, a realização do exercício físico aeróbio, associado a diferentes condutas visando ao controle lipídico, à perda de peso e ao controle do estresse[14].

Alguns mecanismos são propostos como benefícios do exercício físico na DAC, entre eles, o aumento de circulação arterial, a melhora da função endotelial, a regressão da aterosclerose coronariana[15], o aumento da circulação colateral e a formação de novos vasos (vasculogênese)[16].

Exercícios físicos podem ser prescritos a pacientes em fase precoce do IAM ou da síndrome coronariana aguda, com algumas exceções: portadores de arritmias atriais ou ventriculares não estáveis ou que sejam induzidas por esforço, até que o ritmo ou a resposta cronotrópica sejam controlados.

Nos pacientes em fase pós-operatória de cirurgia cardíaca, a reabilitação cardiovascular pode ser iniciada 1 a 2 semanas depois da alta hospitalar, caso não haja nenhuma complicação, como, derrames pleurais, infecções de ferida operatória, tromboflebites e tromboembolias, com necessidade de anticoagulação. Cabe, no entanto, atenção aos exercícios envolvendo o tórax e os membros superiores. Eles podem representar risco para a cicatriz e a sutura da cirurgia. Este cuidado deve ser mantido pelo

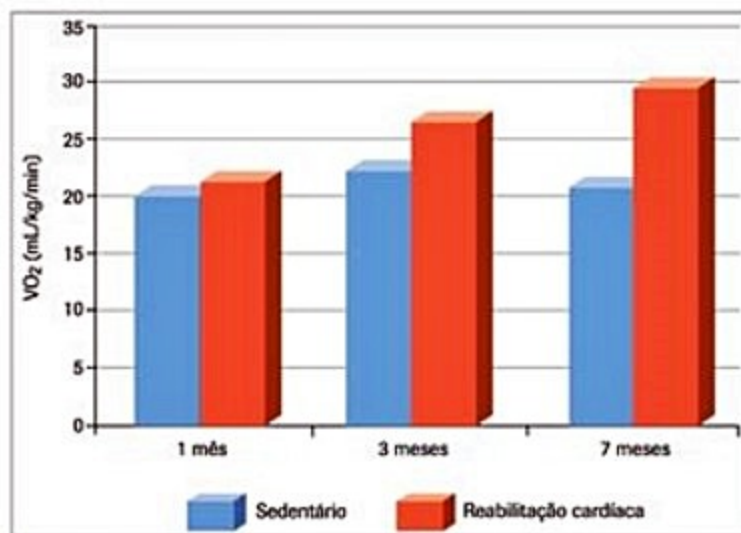



Figura 1. Evolução do consumo de oxigênio no pico do exercício (VO_2 pico) de dois pacientes com infarto do miocárdio, após 1, 3 e 7 meses após o evento isquêmico. Um paciente em programa de reabilitação cardíaca e outro sem atividades físicas regulares

período de 2 meses, em função da cicatrização da estrutura óssea.

Valvopatias

Apesar da alta prevalência das doenças valvares de origem reumática principalmente nos países em desenvolvimento, a prevalência de doenças valvares decorrentes da degeneração senil das valvas pode ser atribuída ao aumento da sobrevida da população.

As doenças valvares sintomáticas são potencialmente fatais e influenciam negativamente nas atividades de vida diária e na qualidade de vida. O tratamento cirúrgico, com o implante de próteses e plastias valvares, é na maioria das vezes o tratamento de escolha. Entretanto, o período pós-operatório compreende a transição e a adaptação das câmaras cardíacas, do sistema vascular sistêmico e microcirculação. Diante disso, o programa de reabilitação cardíaca auxilia no ajuste hemodinâmico, resultando na melhora da capacidade funcional, estado mental e hospitalizações no pós-operatório[17]. Entretanto, portadores de valvopatias, com estabilidade hemodinâmica e ausência de indicação cirúrgica, também podem se beneficiar de um programa de atividade física.

Existem poucos estudos na literatura a respeito do assunto, inclusive nas diretrizes brasileiras. Nestes casos, as diretrizes sobre orientações e condutas em relação aos esportes competitivos em pacientes portadores de valvopatias auxiliam também para a prescrição de exercícios físicos recreativos.

Na maioria dos casos, as doenças valvares não podem ser modificadas com os exercícios, os quais também não devem interferir ou prejudicar a evolução da doença preexistente. Contudo, a atividade física pode auxiliar no alívio dos sintomas, principalmente quando houver discrepância entre sintomas e dados clínicos e ecocardiográficos.

O programa de atividade física para o portador de doença valvar deve considerar a valva acometida, o tipo de lesão e gravidade, além do tamanho das cavidades, pressão capilar pulmonar e ritmo cardíaco.

Nos casos em que as lesões sejam discretas, com pouca ou nenhuma repercussão hemodinâmica, as atividades físicas devem ser liberadas e orientadas como forma de controlar fatores de risco e incrementar a capacidade funcional. Nas lesões graves, as intervenções cirúrgicas devem ser aventadas, para posterior indicação de atividade física como forma de reabilitação cardíaca. No entanto, os casos mais difíceis de serem orientados são os de lesões moderadas, principalmente as estenoses, as quais devem ser avaliadas individualmente atentando-se para a prescrição de tipo, duração, frequência e intensidade dos exercícios e o grau dos componentes dinâmicos e estáticos de cada modalidade esportiva.

Ressincronizador/marca-passo

Pacientes com dispositivo de ressincronização cardíaca também se beneficiam dos programas de reabilitação, considerando-se principalmente a doença de base. Kuniyoshi et al. mostraram recentemente que pacientes, mesmo depois de serem submetidos a implante de ressincronizador, ainda apresentavam atividade nervosa simpática elevada, o que foi modulado pela atividade física supervisionada e se refletiu na melhora da capacidade funcional, com o incremento do VO_2[18].

Pacientes em uso de marca-passo, também podem se beneficiar das atividades físicas, considerando-se sempre a doença de base e a indicação do implante do dispositivo.

Independentemente das indicações, a programação do dispositivo deve ser reavaliada, baseando-se nas respostas metabólicas e hemodinâmicas do teste de esforço, sendo muitas vezes necessário, o ajuste da sensibilidade, resposta da frequência cardíaca (FC) (Slope), ativação do sensor de movimento e FC máxima de bloqueio.

Nos pacientes com CDI, apesar de as atividades físicas competitivas estarem contraindicadas, a prescrição de atividades físicas de moderada intensidade traz comprovados benefícios, principalmente pelo fato de melhorar a função endotelial, reduzir a atividade nervosa simpática e as catecolaminas, reduzindo o risco de arritmias e choques, melhorando assim os sintomas e a qualidade de vida[19].

Atividades físicas nas cardiopatias congênitas

Diretrizes atuais sobre atividades físicas recomendam para adultos saudáveis, pelo menos 150 minutos de atividades físicas de moderada intensidade ou 75 minutos de atividades de alta intensidade, associada a exercício de resistência, pelo menos 3 vezes por semana. Para as crianças, as orientações são de atividades físicas diárias, de pelo menos 60 minutos, na maioria das vezes lúdicas, associadas a exercício de resistência muscular, o que é oferecido pelas "brincadeiras de rua".

Para os adultos ou as crianças com cardiopatias congênitas, os benefícios na maioria das vezes não estão relacionados à melhora da doença cardíaca preexistente e sim com os benefícios na prevenção de doenças associadas, visto que o sedentarismo já ser reconhecidamente fator de risco independente para desenvolvimento de hipertensão arterial, diabetes, obesidade, depressão, câncer e ateroscleroses.

As atividades físicas também auxiliam na reversão das miopatias, modulação do tônus vascular e do sistema autonômico, o que reduz a FC de repouso e submáxima no esforço, além de melhorar a cognição e os aspectos psicossociais, principalmente nas crianças.

Nestes casos, a doença de base deve ser considerada para a orientação da atividade física, atentando-se para as modalidades esportivas com predomínio de componente estático (contrações isométricas), que aumentam pressões intracavitárias e a resistência vascular sistêmica, enquanto que nas modalidades esportivas com maior componente dinâmico (componentes isotônicos) há sobrecarga volêmica, aumento da pressão sistólica com redução da resistência vascular sistêmica[20] (Tabela 3).

Tabela 3. Classificação dos esportes baseados no pico do componente estático e dinâmico durante a realização da modalidade esportiva			
3. alto > 50% RVM	Bobsledding, luge, ginásticas, artes marciais, vela, alpinismo, sky aquático, levantamento de peso, fisiculturismo, windsurfing, skeleton	Fisiculturismo, skate, snowboarding, saltos ornamentais, luta greco-romana	Boxe, patinação, remo, canoagem, decathlon; triathlon, ciclismo
2. Moderado 20-50% RVM	Arqueirismo, automobilismo, motociclismo, hipismo, mergulho	Futebol americano, rugby, corrida (curta distância), surfe, nado sincronizado, tênis de dupla	Basquete, hockey no gelo, sky cross-country, corrida (meio-fundo), lacrosse, natação, handbol, marcha atlética
1. Baixo < 20% RVM	Billhar, boliche, criquete, *curling*, golfe, tiro	Softbol, beisebol, esgrima, tênis de mesa, voleibol	Badminton, hóquei na grama, orientação, squash, corrida (longa distância), futebol
	A. Baixo < 40% VO_2 máx.	B. Moderado 40-70 % VO_2 máx.	C. Alto > 70 % VO_2 máx.

Adaptada de Gallagher KM, Raven PB, Mitchell JH.

Segurança

Pacientes classificados como alto risco, principalmente com disfunção ventricular importante, portadores de isquemia ou arritmias ventriculares complexas, devem realizar atividades físicas supervisionadas, em ambiente monitorizado por equipe multiprofissional. No entanto, pela inexistente de serviços que comportem esta necessidade, muitos pacientes são orientados a realizar atividades físicas não supervisionadas, as quais devem ser prescritas e orientadas por profissional capacitado, a fim se otimizar as atividades físicas com o menor risco de complicações.

Considerando-se que o objetivo final de reabilitação cardíaca é encorajar os pacientes a se tornarem indivíduos ativos e assim permanecerem por longo prazo, a transição para um programa domiciliar pode ser uma forma segura, uma modalidade viável e eficaz e que pode ser essencial para atingir o objetivo e melhorar a adesão[21].

Em pacientes com IC descompensada ou classe IV, ainda há evidências limitadas sobre a eficácia do exercício, entretanto estes podem ser elegíveis para participar do treinamento sob supervisão de uma equipe com experiência, em ambiente hospitalar.

Estima-se que eventos cardíacos maiores, incluindo IAM e parada cardíaca ressuscitada, ocorrem na proporção de 1 em 50.000 a 120.000 pacientes-horas de exercícios supervisionados e que ocorrem dois eventos fatais por cada 1,5 milhão pacientes-hora.

Dessa forma, o programa de reabilitação cardiovascular, sob a supervisão de profissionais habilitados, com estratificação adequada e prescrição individualizada de treinamento torna-se um procedimento bastante seguro para os cardiopatas[22].

Referências bibliográficas

1. Herdy AH, López-Jiménez F, Terzic CP, Milani M, Stein R, et al. Diretriz Sul-Americana de Reabilitação Cardiovascular. Arq Bras Cardiol. 2014;103(2 Supl 1):1-31.
2. Polanczyk CA, Ribeiro JP. Coronary artery disease in Brazil: contemporary management and future perspectives. Heart. 2009;95:297-303.
3. Flynn KE, Piña IL, Whellan DJ, Lin L, Blumenthal JA, Ellis SJ, et al.; HF-ACTION Investigators. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. JAMA. 2009;301(14):1451-9.
4. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM, Paffenbarger RS Jr, et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. Circulation. 1989;80(2):234-44.
5. Suaya J. Survival benefits and dose-response effect of cardiac rehabilitation in medicare beneficiares after cardiac event or revascularization. J. Am Coll Cardiol. 2008;51(Suppl):A373.
6. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. N Engl J Med. 2002;346:793-801.
7. AACVPR, editor. Guidelines for cardiac rehabilitation and secondary prevention programs. 4th ed. Champaign, IL: Human Kinetics Publishers, Inc; 2004.
8. Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognmo Ø, Haram PM, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. Circulation. 2007;115(24):3086-94.
9. Groehs RV, Toschi-Dias E, Antunes-Correa LM, Trevizan PF, Rondon MU, de Oliveira PA, et al. Exercise training prevents the deterioration in the arterial baroreflex control of sympathetic nerve activity in chronic heart failure. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2015;308(9):H1096-102.
10. Negrao CE, Middlekauff HR, Gomes-Santos IL, Antunes-Correa LM. Effects of Exercise Training on Neurovascular Control and Skeletal Myopathy in Systolic Heart Failure. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2015;308(8):H792-802.
11. Mangner N, Linke A, Oberbach A, Kullnick Y, Gielen S, Sandri M, et al. Exercise training prevents TNF-α induced loss of force in the diaphragm of mice. PLoS One. 2013;8(1):e52274.
12. Barretto AC, Santos AC, Munhoz R, Rondon MU, Franco FG, Trombetta IC, et al. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. Int J Cardiol. 2009;135(3):302-7.
13. Brasil. Ministério da Saúde/SVS. Sistema de Informações de Mortalidade e Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [IBGE]. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/CGI/idb2008/matriz/htm (Acessado em 20 jan. 2015).
14. Leon AS, Franklin BA, Costa F, Balady GJ, Berra KA, Stewart KJ, et al.; Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity); American association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Circulation. 2005;111:369-76.
15. Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, Gould L, Merrit TA, Sparler S, et al. Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. JAMA. 1998;280:2001-7.
16. Hambrecht R, Walther C, Möbius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K, et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. Circulation. 2004;109:1371-8.
17. Sibilitz KL, Berg SK, Hansen TB, Risom SS, Rasmussen TB, Hassager C, et al. Update to the study protocol, including statistical analysis plan for a randomized clinical trial comparing comprehensive cardiac rehabilitation after heart valve surgery with control: the CopenHeartVR trial. Trials. 2015;16:38.
18. Kuniyoshi RR, Martinelli M, Negrão CE, Siqueira SF, Rondon MU, Trombetta IC, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on muscle sympathetic nerve activity. Pacing Clin Electrophysiol. 2014;37(1):11-8.

19. Belardinelli R, Capestro F, Misiani A, Scipione P, Georgiou D. Moderate exercise training improves functional capacity, quality of life, and endothelium-dependent vasodilation in chronic heart failure patients with implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization therapy. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2006;13(5):818-25.
20. Matherne HGP, Davis CK, Joy EA, McCrindle BW, Longmuir PE, Brothers JA, et al. Promotion of Physical activity for children and adults with congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2007;127.
21. de Mello Franco FG, Santos AC, Rondon MU, Trombetta IC, Strunz C, Braga AM, et al. Effects of home-based exercise training on neurovascular control in patients with heart failure. Eur J Heart Fail. 2006;8(8):851-5.
22. Thompson DR, Clark AM. Cardiac rehabilitation: into the future. Heart. 2009;95(23):1897-900.

35

Aspectos Genéticos das Doenças Cardiovasculares

Alexandre da Costa Pereira
Débora Romeo Bertola
José Eduardo Krieger

SUMÁRIO

Introdução

A última grande mudança de paradigma na teoria e prática da medicina foi a teoria da doença causada por germes no século XIX. Os benefícios dessa teoria não podem ser mais enfatizados do que a constatação do salto na expectativa média de vida das populações humanas desde então: há aproximadamente um século e meio a expectativa de vida em Liverpool, no coração da Revolução Industrial, era de 25 anos. A maior parte da mortalidade era causada por infecções, e grande parte desse progresso pode ser atribuída a medidas de saúde pública, que se basearam em observações empíricas da transmissibilidade das doenças e no desenvolvimento de antibióticos e vacinações por meio do uso de ferramentas advindas do método científico.

A medicina molecular propõe uma nova mudança no paradigma. Existe esperança de que a medicina molecular, corretamente aplicada, possa tornar a medicina preventiva mais poderosa e promover tratamentos mais específicos para o indivíduo, permitindo que tanto diagnóstico quanto tratamento sejam direcionados individualmente.

Os genes contribuem para a patogênese de praticamente qualquer anormalidade da fisiologia e do comportamento humano, incluindo, claro, as doenças do coração e sistema vascular.

Essa ideia, que pode parecer evidente e à beira do trivial, frequentemente é negligenciada. Algumas agressões ambientais, como um trauma importante ou envenenamento, são letais a todos, independentemente de seus genes. No entanto, enquanto desenvolvimentos em áreas como a farmacogenética e a ecogenética têm definido melhor e de maneira mais simples suscetibilidades às doenças humanas, médicos necessitam cada vez mais se familiarizar com a importância dos determinantes genéticos a diferentes doenças humanas (Figura 1).

Chamamos de genótipo toda carga genética que constitui um indivíduo. Nesse sentido, o genótipo de um indivíduo é a coleção de genes que constitui seu genoma. Cabe inicialmente um conceito de fundamental importância em genética. Apesar de diferentes indivíduos serem constituídos pelo mesmo número de cromossomos e, consequentemente, pelo mesmo número de genes, a forma como esse código é escrito e lido varia de pessoa para pessoa. É por meio dessas discretas mudanças na forma como nossa história é escrita, e lida, que se dá grande parte da variabilidade humana.

Outra distinção nem sempre objetivamente feita refere-se à existente entre etiologia e patogênese. Etiologia e patogênese, embora relacionadas, são conceitualmente distintas. Por exemplo, a causa da anemia falciforme é claramente uma única mutação gênica: se um paciente homozigoto para essa mutação expressa todas, algumas ou nenhuma das manifestações da doença, isso dependerá de uma série de outros fatores genéticos e não genéticos. Da mesma maneira, a causa da pneumonia pneumocócica é igualmente evidente, mas a gravidade e o tempo de resolução da doença dependem da competência imune do paciente (que, por sua vez, depende de fatores genéticos e não genéticos) tanto quanto do tratamento com um antibiótico.

O genótipo, por consequência, pode ser nocivo em pelo menos duas maneiras distintas. Os genes mutantes podem alterar de tal forma a embriologia e fisiologia que uma anormalidade clínica passa a ocorrer. Se o fenótipo de qualquer mutação em particular depende de um con-

Gene e ambiente na determinação fenotípica

Fenótipo 1

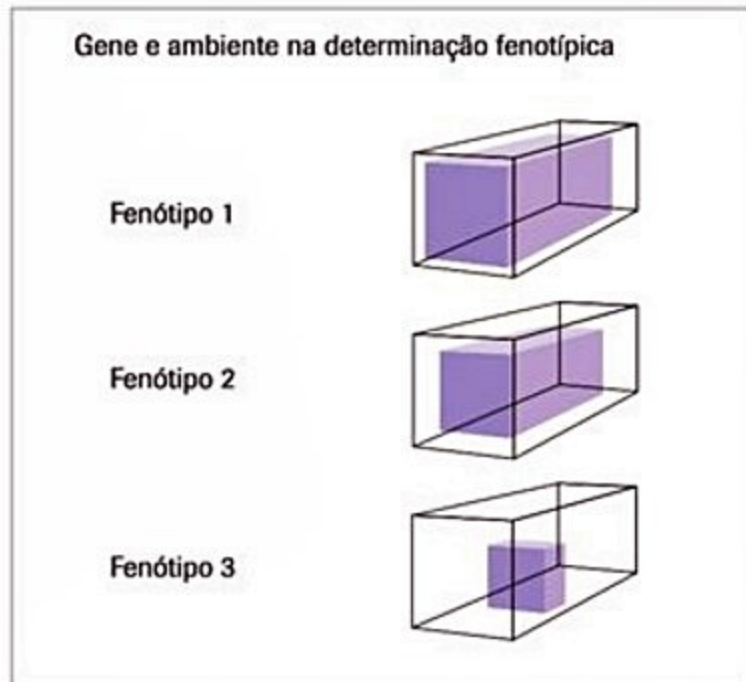
Fenótipo 2

Fenótipo 3

Figura 1. A interação entre componentes genéticos e ambientais define qualquer fenótipo humano. Em situações em que o genótipo (cubo interno) tem grande importância sobre a determinação do fenótipo (Fenótipo 1), o conhecimento daquele pode predizer uma grande quantidade das possibilidades que este irá assumir em um dado indivíduo (cubo externo). São exemplos dessas situações as doenças monogênicas. Em uma situação diametralmente oposta, existem fenótipos em que a participação do genótipo pouco importa na determinação das possibilidades fenotípicas (Fenótipo 3), como acidentes automobilísticos. A grande maioria dos fenótipos humanos, no entanto, é determinada pela interação entre genótipo e outras variáveis ambientais (Fenótipo 2). Nessa situação, que é a mais comum, o conhecimento do genótipo pode fornecer importantes informações sobre o fenótipo, como a chance de seu aparecimento, seu prognóstico e até mesmo sua resposta a diferentes medidas.

junto de fatores, incluindo quais sistemas homeostáticos se encontram disponíveis para modular a ação do defeito, o genótipo tem um papel principal na gênese da doença. Uma segunda possibilidade, nem sempre contemplada, é a de que uma mutação pode facilitar a ação de uma causa extrínseca na produção da doença. Suscetibilidades herdadas são parte da patogenia da doença e uma das razões pelas quais investigamos a história familiar de um paciente. Até recentemente, médicos podiam muito pouco na elucidação de dados inquietantes, como a história de parentes com história de infarto do miocárdio antes dos 50 anos de idade. O prospecto tão almejado de detectar as suscetibilidades herdadas de um paciente e intervir antes que sequelas clínicas irreversíveis ocorram está se tornando realidade[1].

Mas como o DNA "guarda" informação?

O gene é a unidade fundamental da informação genética. Cada gene é uma sequência de DNA na forma de dezenas a milhares de bases nucleotídicas em tamanho e cercadas em suas fronteiras por regiões regulatórias, também formadas por sequências de DNA. Essa unidade funcional pode originar uma ou várias proteínas. A informação genética é codificada pela sequência das bases nucleotídicas ao longo de uma fita de DNA. Dessa maneira, as bases são geralmente consideradas o alfabeto que forma palavras, frases e sentenças do "manual de instruções genéticas". Quando duas fitas de DNA se combinam para formar uma estrutura em dupla hélice, as bases nucleotídicas de uma fita se associam na razão de 1:1 com as bases da outra fita. Apenas algumas associações entre os quatro tipos de bases nucleotídicas são permitidas, de maneira que dois conjuntos de pares são formados (A:T, C:G, T:A, G:C). Como consequência, cada fita individualmente contém a informação necessária para reconstruir sua fita homóloga.

A tradução da informação genética à funcional, na forma de proteína, é um processo com múltiplas etapas, passando por uma cópia funcional de fita simples (o RNA), que é editado para produzir um molde que direciona a síntese da proteína; a proteína é então enovelada até sua forma tridimensional funcional e transportada à sua posição final na célula. Esse processo é controlado em múltiplos locais, desde sequências-controle que determinam quando o RNA será expresso e em que quantidade, a sequências de aminoácidos nas proteínas que "dizem" à célula para onde esta proteína deve ser transportada.

Como mutações ocorrem?

A memória de uma molécula de DNA não se estende além da fita atual. Se essa sequência for alterada (mutada) e essa alteração não for corrigida pela célula, replicações subsequentes irão reproduzir a mutação. Mutações podem ocorrer por meio de uma variedade de mecanismos e variar em escala desde uma alteração em um único nucleotídeo até perda, duplicação ou rearranjo de um cromossomo inteiro. Algumas substâncias químicas produzem danos ao DNA, que levarão a mutações. Entre estas, estão constituintes do tabaco, alguns corantes e agentes quimioterápicos. Erros na replicação do DNA foram propostos como os responsáveis por mutações descritas em doenças como a doença de Huntington e as distrofias musculares. Erros durante a recombinação são responsáveis por mutações denominadas translocações, como as que ocorrem em leucemias e outros cânceres. O processo de recombinação normal produz variação genética pela troca de material genético entre cromossomos homólogos. Se a recombinação ocorre entre cromossomos não homólogos, grandes pedaços desses cromossomos podem ser inapropriadamente rearranjados, resultando em translocações.

O efeito de uma mutação depende tanto da mutação como de sua localização. Uma única mudança de base em um gene que codifica uma enzima ou proteína transportadora poderá torná-la inativa, por meio da mudança do sítio ativo ou da alteração de sua estrutura tridimensional. Alternativamente, a mutação pode introduzir um sinal de terminação impróprio, tornando a proteína menor, ou mesmo remover o sinal de terminação correto, tornando-a artificialmente maior. A adição ou deleção de

um único nucleotídeo pode levar a uma mudança na fase de leitura, que leva a sérios problemas de interpretação dos segmentos próximos a esse evento, provocando uma completa alteração da proteína a ser sintetizada. Os efeitos de mutações não ficam restritos a sequências diretamente envolvidas na codificação de proteínas. Qualquer uma das múltiplas etapas de controle pode ser afetada: uma mutação na região controladora da expressão de um gene (região promotora) pode alterar a quantidade da proteína a ser produzida, ou o momento ou a quantidade de resposta ou não a determinado sinal. Uma mutação em um sítio de edição do RNA (sítio de *splicing*) pode resultar em edição alterada dessa molécula e consequente alteração na sequência final da proteína.

Doenças genéticas do sistema cardiovascular

As doenças genéticas dividem-se em três grandes grupos principais, quanto à sua etiologia: anormalidades citogenéticas, doenças monogênicas (mendelianas) e doenças de etiologia complexa (multifatoriais).

As diferentes cardiopatias distribuem-se nesses três grupos clássicos. A maioria dos defeitos cardíacos congênitos apresenta uma herança multifatorial (80%). Dois por cento devem-se a fatores ambientais; 10% a aberrações cromossômicas, incluindo as microdeleções do cromossomo 22q11, que são responsáveis por 5% das doenças cardíacas congênitas; e 3% a doenças monogênicas.

Anormalidades citogenéticas

Anormalidades citogenéticas, também conhecidas como anormalidades cromossômicas, são responsáveis por muitas condições genéticas diagnosticadas no período perinatal e na infância. Na fase adulta, com exceção dos indivíduos que sobrevivem à infância ou que não tenham o diagnóstico realizado nessa fase, o achado de anormalidades citogenéticas é mais raro. Exceções à regra são anormalidades cromossômicas presentes em algumas doenças relacionadas à reprodução.

É importante notar que anormalidades citogenéticas podem ocorrer tanto em células germinativas como em tecidos somáticos. Quando se procura um diagnóstico genético, geralmente procuramos anormalidades germinativas. A procura por alterações somáticas constitui importante ferramenta para o diagnóstico e prognóstico em câncer.

O diagnóstico das aberrações cromossômicas é feito pelo estudo cromossômico, geralmente do sangue periférico, por meio do cariótipo com bandas. A técnica de bandeamento mais comum utiliza a coloração por Giemsa (banda G). Recentemente, têm sido utilizadas técnicas na tentativa de identificar rearranjos cromossômicos menores, não visualizados pelo cariótipo, como a hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) e a hibridização genômica comparativa (CGH). O estudo cromossômico por meio da técnica de cariótipo por banda G está indicado, por exemplo, em todo indivíduo portador de quadro sindrômico associado à cardiopatia congênita.

Em cardiologia, as síndromes caracterizadas por alterações citogenéticas cromossômicas mais comumente encontradas são as síndromes de Down (Figuras 2 e 3), de Edwards e de Turner.

Trissomia do cromossomo 21 (síndrome de Down)

Estima-se uma frequência de 1/800 nascimentos. Caracteriza-se por atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM), braquicefalia, fácies com inclinação superior das fendas palpebrais, pregas epicânticas, ponte nasal deprimida, língua protrusa, orelhas pequenas, pescoço com excesso de pele, displasia do quadril, prega palmar única, aumento da distância entre háluces e demais artelhos (Figura 3). Os defeitos cardíacos ocorrem em 40% das crianças afetadas. Entre os mais frequentes, verificam-se o defeito de septo atrioventricular – DSAV (33%), comunicação interventricular – CIV (33%), comunicação interatrial – CIA (10%), tetralogia de Fallot (7%) e persistência do canal arterial – PCA (3%)[13].

Apesar dos avanços no tratamento das intercorrências apresentadas, os afetados apresentam uma expectativa média de vida de 35 anos, sendo o risco de mortalidade maior

EXAME CITOGENÉTICO DE CARIÓTIPO

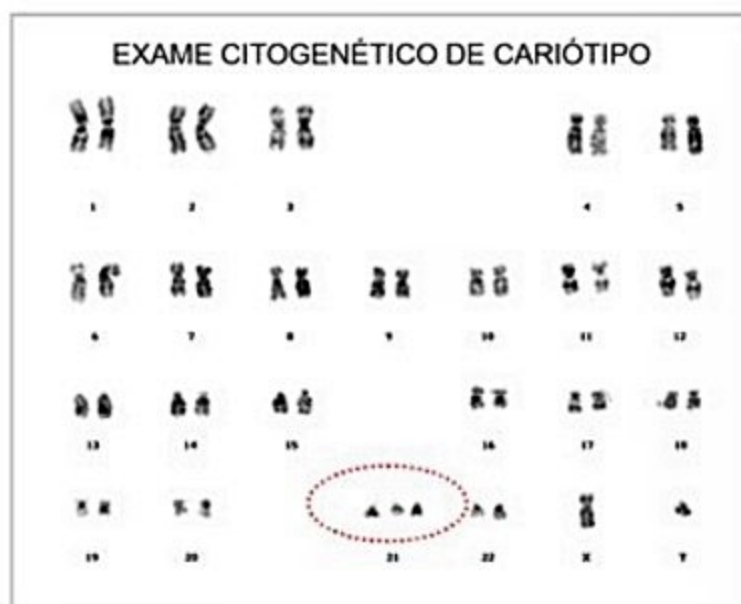



Figura 2. Cariótipo por banda G em paciente portador de trissomia do cromossomo 21.

Figura 3. Características fenotípicas da síndrome de Down.

na lactância, em decorrência de defeitos cardíacos, leucemia e doenças respiratórias. Assim, a sobrevivência até 1 ano de idade para afetados com defeitos cardíacos é de 76,3%; até 5 anos, de 61,8%; até 10 anos, de 57,1%; até 20 anos, de 53,1%; e até 30 anos, de 49,9%. Entretanto, para aqueles sem defeitos cardíacos, essas cifras são para as mesmas idades de: 90,7%, 87,2%, 81,9% e 79,2%, respectivamente[14]. A correção cirúrgica das cardiopatias graves nesses pacientes é um fator importante para uma maior sobrevida e melhor qualidade de vida. Na idade adulta, a doença de Alzheimer e alterações do sistema imunológico constituem outros fatores de mortalidade.

Trissomia do cromossomo 18 (síndrome de Edwards)

A frequência estimada é de 1/8.000 nascimentos. Apresenta-se com múltiplas malformações, incluindo: baixo peso ao nascimento, sucção débil, hipotonia seguida de hipertonia, retardo de crescimento e do desenvolvimento acentuados, occipício proeminente, orelhas displásicas e de implantação baixa, esterno curto, mãos fechadas com sobreposição dos dedos, pés em cadeira de balanço e háluces dorsifletidos (Figura 4). As anomalias cardíacas ocorrem em 85% dos afetados, sendo a CIV perimembranosa, a displasia valvar, a persistência do canal arterial, a CIA e as cardiopatias complexas as mais frequentes.

O prognóstico é bastante reservado pela presença de diversas malformações associadas (mais de 150 anomalias já foram descritas). Cinquenta por cento dos afetados morrem na primeira semana de vida, e grande parte dos restantes, nos próximos 12 meses de vida. Somente 5 a 10% sobrevivem ao primeiro ano de vida e, em geral, apresentam retardo mental grave. Entretanto, alguns afetados com sobrevida prolongada são capazes de interagir com seus familiares e apresentam certa progressão do desenvolvimento neuropsicomotor. Dessa forma, o manejo clínico-cirúrgico tem sido objeto de calorosas discussões, ressaltando que o não incentivo a medidas com o intuito de apenas prolongar a vida desses pacientes deve encontrar ressonância com a vontade dos familiares.

Trissomia do cromossomo 13 (síndrome de Patau)

A frequência estimada é de 1:12.000 nascimentos. A tríade característica – microftalmia, lábio leporino/fenda palatina e polidactilia – encontra-se presente em 70% dos pacientes (Figura 5). Outros achados comuns são a presença de baixo peso ao nascimento, retardo de crescimento e do desenvolvimento e aplasia *cutis* na região parieto-occipital. Diversos outros órgãos e sistemas também são acometidos, como o sistema nervoso central (microcefalia, holoprosencefalia, alterações cerebelares, agenesia do corpo caloso e hidrocefalia), sistema digestório (má rotação intestinal, anomalias do baço, displasia do pâncreas e divertículo de Meckel) e sistema urogenital (rins policísticos, duplicação da pelve renal ou ureter, hidronefrose, hidroureter, disgenesia ovariana, criptorquia). As malformações cardíacas ocorrem em 80% dos casos, sendo as mais frequentes: defeitos septais – CIV (especialmente a infundibular) e CIA, dextrocardia e coartação da aorta.

Assim como na trissomia 18, os pacientes afetados pela trissomia 13 também apresentam um prognóstico reservado com sobrevida diminuída, e apenas 12% dos pacientes com trissomia 13 sobrevivem até um 1 de idade.

Risco de recorrência nas trissomias

O risco de aparecimento da síndrome de Down está diretamente relacionado à idade materna avançada[15]. A trissomia livre do cromossomo 21 ocorre em torno de 95% dos casos. Nesses casos, o risco de recorrência para uma futura prole do casal tem sido descrito como classicamente de 1% em mulheres jovens. Contudo, trabalhos recentes mostram cifras maiores, sugerindo que esse número seja revisto. Nas trissomias 13 e 18, 80% dos casos decorrem de uma trissomia livre.

Nos casos mais raros, em que se detecta uma translocação, o estudo cromossômico dos pais está indicado, uma vez que o risco de recorrência aumenta na translocação herdada, podendo chegar até 100%, como é o caso dos portadores de translocação 21/21.

O quadro clínico pode ter uma expressão parcial do fenótipo, com risco de recorrência semelhante à trissomia livre, nos casos de mosaicismo (presença de uma linhagem celular normal e uma linhagem celular com trissomia).

A B

Figura 4. Características fenotípicas da síndrome de Edwards.

A B C

Figura 5. Características fenotípicas da síndrome de Patau.

Monossomia parcial do braço curto do cromossomo 4 (4p-)

A frequência estimada é de 1:50.000 nascimentos, com uma predileção pelo sexo feminino de 2:1. A deleção da porção distal do braço curto do cromossomo 4 (4p16.3) caracteriza-se por déficit de crescimento, pré e pós-natal, microcefalia, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, retardo mental grave, hipotonia, crises convulsivas, dismorfismos faciais (glabela proeminente e hipertelorismo ocular, lembrando um capacete grego, estrabismo, epicanto, filtro curto, fenda palatina e/ou lábio leporino, rima bucal voltada para baixo, micrognatia, apêndices e/ou fossetas pré-auriculares, orelhas displásicas), prega palmar única, criptorquia, hipospadia, fosseta sacral, pés tortos e unhas hiperconvexas (Figura 6). Os defeitos cardíacos, principalmente os septais (CIA e CIV), estão presentes em 45% dos casos.

Na maioria dos casos, a deleção envolve 1/3 a 2/3 do braço curto de cromossomo 4, mas a região crítica determinante do fenótipo é a 4p16.3. Em alguns casos, a deleção é submicroscópica, e o estudo cromossômico, normal. Para a confirmação diagnóstica, a deleção pode ser detectada pela técnica do FISH (hibridização *in situ* por fluorescência) ou pelo estudo de marcadores polimórficos da região.

Em todos os casos confirmados dessa síndrome, o estudo cromossômico dos pais está indicado, uma vez que, em cerca de 15% dos casos, um dos progenitores apresenta uma translocação equilibrada, aumentando o risco de recorrência para uma futura prole do casal[8].

Monossomia parcial do braço curto do cromossomo 5 (5p-)

A frequência estimada é de 1:50.000 nascimentos. Caracteriza-se por um choro fraco e agudo, semelhante a um miado de gato (daí a denominação síndrome do miado de gato), retardo de crescimento e desenvolvimento importantes, microcefalia, fácies redonda com hipertelorismo ocular, inclinação ínfero-lateral das fendas palpebrais, epicanto, orelhas rodadas posteriormente, apêndices pré-auriculares, ponte nasal alargada, micrognatia e má oclusão dentária. Anomalias esqueléticas e gastrintestinais e lesões labiopalatais também podem ser observadas (Figura 7). Defeitos cardíacos diversos estão presentes em 30 a 50% dos casos.

A deleção parcial do braço curto do cromossomo 5 pode ser terminal ou intersticial, envolvendo a região 5p15.2-p15.3. À semelhança da deleção do 4p–, essa deleção ocorre de novo em 85% dos casos.

No Brasil, dispomos de uma entidade multidisciplinar sem fins lucrativos – Núcleo de Aconselhamento e Pesquisa Cri du Chat – criada por iniciativa de um grupo de pais, com o objetivo de apoiar e orientar os portadores da síndrome de Cri du Chat e seus respectivos familiares (http://www.portalcriduchat.com.br).

Síndrome de Turner

A síndrome de Turner, também conhecida como síndrome de Ullrich-Turner ou de Bonnevie-Ullrich-Turner, decorre da deficiência parcial ou completa do cromossomo X em um fenótipo feminino. A incidência é estimada em 1:5.000 meninas. Caracteriza-se por baixa estatura, orelhas proeminentes, prega epicântica, palato alto e estreito, implantação baixa de cabelos na nuca, pescoço curto e alado, tórax largo com mamilos afastados e hipoplásicos, cúbito valgo, quartos metacarpianos e/ou metatarsianos curtos (braquidactilia tipo E), unhas hipoplásicas e hiperconvexas, linfedema de mãos e pés transitório, nevos pigmentados em número excessivo e disgenesia gonadal (Figura 8). Aproximadamente 99% dos embriões e fetos acometidos têm morte intrauterina, contrastando com a relativa benignidade da evolução dos afetados que sobrevivem.

A síndrome deve ser suspeitada em toda menina com baixa estatura e/ou amenorreia primária.

As anomalias renais estruturais ocorrem com certa frequência, observando-se, nos cariótipos 45,X, rins em

Figura 6. Características fenotípicas da síndrome 4p–.

Figura 7. Características fenotípicas da síndrome de Cri du Chat.

Figura 8. Características fenotípicas da síndrome de Turner.

ferradura em 45 a 60% dos casos. Entre os defeitos cardiovasculares, os mais comuns são: valva aórtica bicúspide (30%), coartação da aorta (10%), estenose aórtica valvar, prolapso da valva mitral, dilatação e ruptura da aorta e hipertensão arterial. Cuidado especial deve ser tomado em caso de gravidez por causa do risco de ruptura de aorta.

O critério diagnóstico mínimo para a síndrome é a perda total, parcial, alteração estrutural ou rearranjos estruturais do cromossomo X, em pelo menos um tecido.

O uso de hormônio de crescimento exógeno tem sido utilizado de rotina em alguns centros, embora não haja evidências de deficiência desse hormônio na síndrome.

Algumas síndromes genéticas estão associadas a deleções muito pequenas, não detectáveis pelo estudo cromossômico tradicional com bandas[16]. O fenótipo dessas síndromes pode ser atribuído à haploinsuficiência de múltiplos genes contíguos, presentes na região deletada. O diagnóstico dessas patologias requer o emprego da técnica da hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) ou o estudo molecular de marcadores polimórficos na região. A hibridização *in situ* é uma técnica citogenética que permite detectar deleções inferiores a 5Mb. Essa técnica é procedida em uma metáfase cromossômica, utilizando-se uma sonda marcada com corantes fluorescentes ou radioativos que irá hibridizar e, portanto, identificar o seu segmento complementar.

De maior relevância diagnóstica para o cardiologista clínico é o diagnóstico de microdeleções cromossômicas, em particular das microdeleções 7q11 e 22q11.2, presentes em indivíduos com síndrome de Williams e síndrome de DiGeorge, respectivamente[2].

Síndrome de Williams-Beuren

Trata-se de uma síndrome de genes contíguos, com incidência estimada entre 1:10.000 e 1:25.000 crianças nascidas vivas. Descrita por Williams et al., médicos da Nova Zelândia, em 1961, e por Beuren e sua equipe, em 1962, na Alemanha e tem como principais achados clínicos: dismorfismos faciais (intumescência periorbitária, aspecto estrelado da íris, ponte nasal deprimida, narinas antevertidas, filtro longo, lábios grossos), cardiopatia congênita, atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, deficiência mental leve a moderada, hiperacusia, déficit de crescimento, anormalidades oculares (principalmente estrabismo), anormalidades renais, urinárias e esqueléticas, e personalidade alegre e amigável (Figura 9). Ocasionalmente, as crianças afetadas apresentam hipercalcemia transitória (níveis elevados de cálcio no sangue) na lactância. As anomalias cardiovasculares ocorrem em 80% dos afetados, sendo a estenose aórtica supravalvar, muitas vezes progressiva e requerendo intervenção cirúrgica, o defeito cardíaco mais frequente (64% dos casos). A estenose das artérias pulmonares periféricas está frequentemente presente na lactância e tende a melhorar com o passar dos anos. A coartação da aorta, a estenose da artéria renal e a hipertensão arterial sistêmica são complicações que podem ocorrer na síndrome. Portanto, uma avaliação cardiovascular deve ser realizada periodicamente, mesmo na ausência de qualquer anormalidade cardíaca detectada ao diagnóstico da síndrome, assim como o monitoramento da pressão arterial sistêmica (American Academy of Pediatrics – Committe on Genetics – , 2004).

Mais de 20 genes já foram identificados na região do braço longo do cromossomo 7 (7q11.23), no qual se dá a microdeleção. Entre eles, há o gene ELN que codifica a proteína estrutural elastina, um importante componente das fibras elásticas encontradas no tecido conectivo de diversos órgãos, incluindo a parede das artérias. Como consequência, a haploinsuficiência desse gene está implicada na gênese da estenose que pode ocorrer em qualquer artéria do organismo. A técnica de FISH tem se mostrado altamente eficiente para a detecção da microdeleção, nos afetados pela síndrome de Williams, sendo considerado um exame padrão-ouro para a confirmação diagnóstica.

Figura 9. Características fenotípicas da síndrome de Williams.

Na grande maioria dos casos, a ocorrência é esporádica. No entanto, casos familiais já foram descritos, seguindo, portanto, um modelo de herança autossômica dominante, em que um dos genitores é afetado e o risco de recorrência para uma futura prole do casal é de 50%.

Em 2002, em São Paulo, foi fundada a Associação Brasileira da síndrome de Williams, entidade sem fins lucrativos e de cunho eminentemente social, estando entre os seus objetivos a promoção e integração dos portadores da síndrome de Williams na sociedade, além de oferecer orientação aos pais, familiares, profissionais e pesquisadores (http://www.swbrasil.rg3.net).

Deleção do 22q11.2

A deleção do 22q11.2 é uma microdeleção particularmente comum, com incidência estimada entre 1:2.000 e 1:4.000 nascimentos. A deleção geralmente expande-se por 3Mb, região onde pelo menos 30 genes já foram mapeados. Recentemente, o gene TBX1, pertencente à família dos genes T-box, foi implicado como o responsável pelo fenótipo nesses pacientes. A mesma deleção está presente nas seguintes síndromes:

- Síndrome de DiGeorge: caracterizada por hipoplasia/aplasia do timo, com deficiência da imunidade celular e infecções graves de repetição; hipoplasia/aplasia das paratireoides, levando a quadros de hipocalcemia e convulsões precoces; anormalidades do arco aórtico, incluindo o arco aórtico à direita, interrupção do arco aórtico, defeitos conotruncais, como o *truncus arteriosus* e CIV, tetralogia de Fallot e persistência do canal arterial; dismorfismos faciais (telecanto, com fendas palpebrais estreitas, filtro curto, micrognatia e displasia auricular).
- Síndrome velo-cardiofacial (Shprintzen): caracterizada por retardo mental leve, doenças psiquiátricas (esquizofrenia e depressão), baixa estatura pós-natal, dismorfismos faciais (fácies alongada, fendas palpebrais estreitas, nariz proeminente, com raiz alargada, hipoplasia malar, retromicrognatia), fenda palatina, incompetência velo-faringiana, defeitos cardíacos em 85% dos casos, sendo o mais comum a CIV, seguido do arco aórtico à direita e tetralogia de Fallot, membros alongados, com hiperextensibilidade articular e dedos afilados (Figura 10).
- Síndrome de Opitz: quadro clínico heterogêneo de herança autossômica dominante decorrente de uma deleção do cromossomo 22q11 e uma forma mais grave de herança recessiva ligada ao X. A deficiência mental varia de leve a moderada, observando-se hipertelorismo ocular, hipospádia, criptorquia e anomalias laringotraqueoesofágicas. As anomalias cardíacas são achados ocasionais, e, dentre elas, os defeitos conotruncais são os mais comuns.
- Síndrome de CHARGE: acrônimo cujas letras representam: C = coloboma ocular; H (*heart*) = especialmente os defeitos conotruncais; A = atresia de coanas; R = retardo de crescimento e desenvolvimento; G = anomalias geniturinárias; E (*ear*) = displasia auricular e/ou surdez. Poucos foram os casos descritos de associação CHARGE que apresentavam deleção no cromossomo 22q11. Recentemente, um gene responsável pela síndrome (CHD7) foi identificado localizado em outro cromossomo (8q12), sugerindo que a doença apresenta uma heterogeneidade lócica, ou seja, genes diferentes causando o mesmo fenótipo.

Figura 10. Características fenotípicas da síndrome velo-cardiofacial.

Doenças monogênicas

As doenças monogênicas decorrem de uma alteração em um único gene. As doenças monogênicas são classificadas de acordo com o modo como são herdadas nas famílias. Se o gene estiver localizado em um cromossomo autossômico, recebe a denominação de doença de herança autossômica; se estiver no cromossomo X, doença de herança ligada ao X; e se estiver no cromossomo Y, de herança holândrica. Além disso, como os genes estão em pares, se apenas a alteração de um gene já levar ao desenvolvimento da doença, a herança será dominante; mas, se houver necessidade de alteração nas duas cópias do gene, a herança será recessiva. Assim, as doenças gênicas são, basicamente, de herança autossômica dominante, autossômica recessiva, ligada ao X dominante e ligada ao X recessiva (ver seção seguinte). A importância do reconhecimento de um distúrbio monogênico e, por conseguinte, de seu padrão de herança permite que se proceda a um aconselhamento genético mais preciso, estimando de forma mais acurada o risco de recorrência para uma eventual futura prole do casal e/ou do indivíduo afetado. As doenças monogênicas conhecidas até o presente estão catalogadas no livro *Mendelian inheritance in man*, de Victor A. McKusick (1998)[13]. A versão eletrônica desse livro (Omim) pode ser acessada no endereço: http://www. ncbi.nlm.nih.gov.

A comprovação diagnóstica das síndromes monogênicas baseia-se no estudo molecular do gene envolvido. Atualmente, grande parte dos defeitos gênicos já foi identificada, mas a dificuldade técnica do sequenciamento de genes grandes e o custo relativamente elevado constituem empecilhos para essa comprovação, razão pela qual o

diagnóstico de muitas doenças gênicas até o presente ainda se baseia em critérios apenas clínicos.

Modo de herança

O entendimento do modo de herança de uma doença genética é passo fundamental não apenas para a localização do gene causador do fenótipo, mas também para o próprio diagnóstico e cálculo do risco de recorrência em gerações futuras.

Dominância e recessividade

Os conceitos de herança dominante, recessiva ou ligada ao cromossomo X estão presentes há muitos anos. Esses conceitos relacionados são características do fenótipo, não do gene. Com o aumento de nosso conhecimento sobre os mecanismos de ação dos genes, ficou claro que o antigo paradigma "um gene – uma proteína" não se sustenta para muitas doenças. Por exemplo, diferentes mutações do gene da miosina podem produzir fenótipos clínicos muito diferentes como hipertrofia miocárdica ou morte súbita, o que também é verificado, por exemplo, para genes causadores de cardiopatias congênitas.

Um fenótipo é dito dominante quando o paciente é heterozigoto para uma mutação, isto é, quando ambas, uma cópia do alelo mutante e uma cópia do alelo normal, estão presentes. Isso é válido para genes em ambos autossomos e no cromossomo X. Um fenótipo é recessivo quando o paciente tem dois alelos mutantes no *locus* que causa a condição. Se os alelos são idênticos, o paciente é homozigoto para aquele *locus*, uma situação geralmente presente, ou quando o alelo é idêntico por descendência através de ambos os pais (isto é, os pais tinham um ancestral comum e são consanguíneos) ou quando o alelo mutante é comum na população (por exemplo, a mutação mais prevalente causadora de fibrose cística ou a mutação para anemia falciforme). Estudos bioquímicos e de genética molecular em alelos mutantes mostraram que a maioria de fenótipos recessivos é devida a dois alelos mutantes distintos, uma situação denominada duplo heterozigoto, indicativa da variada heterogeneidade de mutações em cada *locus*. Homens têm apenas um cromossomo X e cada *locus* é, assim, hemizigoto. Um *locus* mutante nesse cromossomo é sempre expresso no fenótipo de um homem. Dominância e recessividade para traços ligados ao X se referem à expressão em mulheres heterozigotas ou homozigotas, respectivamente.

O fato de uma doença ser chamada de dominante ou recessiva depende de quão detalhista se é na caracterização do fenótipo e em como o fenótipo é definido. Por exemplo, hipercolesterolemia familiar é uma doença hereditária relativamente comum em razão dos defeitos no receptor de LDL (*RLDL*). A grande maioria de pacientes é heterozigota para um alelo mutado no *locus* do *RLDL*, no cromossomo 19, e a doença é herdada como um traço mendeliano dominante. No entanto, se um homem e uma mulher, cada um heterozigoto para uma mutação no *RLDL*, gerarem uma criança, esta terá uma chance de 25% de herdar ambos os alelos mutados e, dessa forma, de ser ou hemizigota ou duplo heterozigota para o *RLDL*. Tal criança tem uma forma de hipercolesterolemia familiar muito mais grave, que é herdada como traço mendeliano recessivo. Da mesma maneira, homozigose para a mutação da hemoglobina responsável pelo traço falciforme no *locus* da beta-globina no cromossomo 11 produz a doença autossômica recessiva anemia falciforme. Ainda, heterozigose para a mesma mutação raramente produz doença, mas produz falcização de eritrócitos se estes são examinados sob condições de baixa tensão de oxigênio. Este último fenótipo é transmitido de forma autossômica dominante.

Herança autossômica recessiva

Quase todas as deficiências de atividade enzimática – os clássicos erros inatos do metabolismo, primeiramente descritos por Archibald Garrod em 1903 – causam fenótipos recessivos. A maioria dos sistemas homeostáticos, o que inclui todas as vias metabólicas, tem flexibilidade suficiente de funcionar bem se um dos estágios enzimáticos funcionar à eficiência subnormal, o que ocorreria em caso de heterozigose para uma mutação em um gene estrutural de uma enzima. No entanto, esses sistemas não podem tolerar dois alelos mutantes, pois isso causaria uma redução na atividade enzimática, em uma porcentagem menor ou inferior à atividade normal.

Herança autossômica dominante

Apenas poucas deficiências enzimáticas, mas uma série de doenças do desenvolvimento e da estrutura, são herdadas como traços dominantes. As razões para isso são várias. Uma possibilidade é de que a homeostase durante o desenvolvimento tenha um repertório limitado de respostas ao estresse, e, quando uma macromolécula estrutural ou regulatória é reduzida a apenas metade da quantidade normal, o sistema não pode compensar a perda, um defeito conhecido por haploinsuficiência. Uma outra possibilidade, ilustrada por mutações nas moléculas de pró-colágeno, refere-se a produtos gênicos que precisam interagir antes de se tornarem funcionais. Uma proteína aberrante combinada com outra normal resultará em um multímero defeituoso, e o efeito de ser heterozigoto para uma mutação é então magnificado – um efeito conhecido por dominante negativo.

A maioria dos traços dominantes em humanos é incompleta, no sentido de que o heterozigoto é menos intensamente afetado que o homozigoto. Defeitos no *RLDL* são ilustrativos, o heterozigoto tem o tipo clássico de hiperlipidemia IIa, já o homozigoto tem uma forma quantitativamente bem pior da mesma doença. Provavelmente, a homozigose, para a maioria dos alelos que causam doenças dominantes, é incompatível com a vida.

Herança ligada ao X

Enquanto virtualmente todas as doenças causadas por mutações no cromossomo X são mais graves em homens hemizigotos, mulheres heterozigotas para as mesmas mutações geralmente apresentam algumas manifestações, embora menos graves e com uma idade de início mais avançada. Por exemplo, a maioria das mulheres carreadoras da

deficiência de alfa-galactosidase A (doença de Fabry) eventualmente desenvolvem doença cerebrovascular ou insuficiência renal decorrente do acúmulo de esfingolípides.

Herança mitocondrial

A geração de energia por meio da fosforilação oxidativa ocorre na mitocôndria, localizada, por sua vez, no citoplasma da maioria dos tipos celulares. Um grande número de mitocôndrias, cada qual contendo um único cromossomo, existe em cada célula. Algumas das enzimas da fosforilação oxidativa são codificadas por genes localizados nos cromossomos nucleares, e suas proteínas, transportadas para as mitocôndrias; o resto das proteínas é codificado por genes no cromossomo mitocondrial. Assim, defeitos genéticos da fosforilação oxidativa podem ser decorrentes de mutações em genes localizados nos autossomos ou cromossomo X, e as doenças resultantes de alterações nesses genes se comportam como herança mendeliana recessiva. Esses defeitos podem ser também causados por mutações nos genes do cromossomo mitocondrial; nesse caso, as doenças resultantes não irão se comportar como traços mendelianos. As diferenças são explicadas por eventos na concepção. O espermatócito não contribui virtualmente com nenhuma mitocôndria para o zigoto, e o total de mitocôndrias presente no feto é derivado das mitocôndrias já existentes no citoplasma do oócito. Dessa maneira, fenótipos decorrentes de mutações no cromossomo mitocondrial se caracterizam por herança materna.

A seguir, discorremos sobre algumas doenças monogênicas relativamente frequentes com acometimento do sistema cardiovascular.

Síndrome de Noonan

A síndrome de Noonan (SN) é uma patologia gênica de herança autossômica dominante, com frequência estimada entre 1/1.000 e 1/2.500 nascimentos. Caracteriza-se pela presença de baixa estatura, dismorfismos faciais (inclinação ínfero-lateral das fendas palpebrais, hipertelorismo ocular, ptose palpebral, exoftalmia, palato alto, má oclusão dentária, orelhas com dobradura exagerada da porção superior da hélice), pescoço alado, deformidade esternal (*pectus carinatum* superiormente e *excavatum* inferiormente), cardiopatia congênita (50%), hepatoesplenomegalia, criptorquia nos pacientes do sexo masculino, *cubitus valgus*, unhas curtas e largas, proeminênicas fetais nas extremidades dos dedos, distúrbios hematológicos (anomalia de plaquetas – em número e/ou função – e deficiência dos fatores de coagulação, principalmente a deficiência do fator XI) (Figura 11). Embora praticamente qualquer tipo de defeito cardíaco já tenha sido descrito na síndrome, a anomalia cardíaca mais comum é a estenose pulmonar valvar (50%), cujas valvas frequentemente se encontram displásicas. Essa displasia valvar tem consequência direta no tratamento da estenose pulmonar, uma vez que a dilatação com balão nem sempre é efetiva, necessitando de correção cirúrgica nos casos moderados e graves.

A segunda cardiopatia mais frequente é a miocardiopatia hipertrófica (20%) comumente associada a defeitos valvares, especialmente a estenose pulmonar valvar.

Figura 11. Características fenotípicas da síndrome de Noonan.

Anomalias no eletrocardiograma (ECG) são frequentes, como o desvio superior do eixo do complexo QRS, independentemente do defeito cardíaco.

O gene responsável pela síndrome de Noonan (PTPN11) foi recentemente identificado. Localiza-se no braço longo do cromossomo 12 (12q24.1) e codifica uma proteína não receptora – tirosino-fosfatase –, a qual é essencial na modulação da proliferação, diferenciação e migração celular. Mutações no gene PTPN11 estão presentes em 30 a 50% dos casos diagnosticados clinicamente como síndrome de Noonan, indicando que outros genes estão envolvidos na sua etiologia – heterogeneidade genética. Mutações no gene KRAS responsáveis pelo mesmo fenótipo da síndrome de Noonan corroboraram essa suspeita inicial.

Doenças que apresentam um quadro clínico sobreponível à síndrome de Noonan também foram estudadas quanto a mutações no gene PTPN11.

A síndrome de LEOPARD é uma doença autossômica dominante, cujo acrônimo define suas principais características clínicas: manchas lentiginosas, anormalidades eletrocardiográficas, hipertelorismo ocular, estenose pulmonar, anormalidade de genitália, retardo de crescimento e surdez. Mutações *missense* no gene PTPN11 foram encontradas em torno de 90% dos afetados. Apesar de haver descrições de mutações no gene PTPN11 tanto na SN como na de LEOPARD, essas mutações são distintas, indicando que as duas doenças são doenças alélicas.

A síndrome de Noonan-*like*/lesões múltiplas de células gigantes (SNL), descrita por Cohen et al., caracteriza-se pela presença de atraso do desenvolvimento neuropsicomotor/inteligência no limite inferior da normalidade, baixa estatura, hipertelorismo ocular, orelhas proeminentes e posteriorizadas, cardiopatia congênita (EPV) e lesões de células gigantes em ossos, principalmente na mandíbula e maxila, articulações e/ou partes moles do organismo. O gene PTPN11 também está envolvido. As mutações observadas nos afetados (N308S, D106A, F285L) já haviam sido descritas em pacientes com SN e sem lesões tumorais, indicando que a SNL faz parte do espectro da SN, já sugerido anteriormente. O desenvolvimento dessas lesões pa-

Quadro 1. Critérios diagnósticos para síndrome de Noonan (van der Burgt et al, 1994).

Características clínicas	A = Maiores	B = Menores
Face	Típica	Sugestiva
Coração	Estenose valvar pulmonar e/ou ECG típico	Outro defeito cardíaco
Altura	< 3º percentil	< 10º percentil
Tórax	*Pectus carinatum* e/ou *excavatum*	Tórax alargado
História familiar	Parente de 1º grau com diagnóstico definitivo	Parente de 1º grau com diagnóstico sugestivo
Outros: Retardo mental Displasia linfática Criptorquidia (?)	Todas	Qualquer uma das três características

Face típica: face triangular, fenda palpebral com inclinação inferior, hipertelorismo ocular, ptose palpebral, pavilhão auricular malformado e de implantação baixa, micrognatia, pescoço alado.
Diagnóstico definitivo:
1A + um de 2A a 6A ou dois de 2B a 6B.
1B + dois de 2A a 6A ou três de 2B a 6B.
ECG: eletrocardiograma.

rece decorrer do efeito de outro(s) gene(s) ou da interação gene-ambiente.

A síndrome da neurofibromatose-Noonan (NFSN) caracteriza-se por manifestações clínicas tanto da neurofibromatose tipo I (NF1) quanto da SN. Em uma casuística de 17 afetados, 16 deles apresentavam diferentes mutações no gene NF1, mas não no gene PTPN11, indicando que o gene NF1 é o principal responsável pela doença. A mutação em ambos os genes (PTPN11 e NF1) foi descrita em uma paciente por Bertola et al., mostrando que a co-ocorrência das duas doenças é uma possibilidade etiológica para associação NFNS, embora rara.

A síndrome cardiofaciocutânea (CFC) foi descrita por Reynolds et al. como uma nova síndrome com envolvimento cardiofaciocutâneo e retardo mental. Caracteriza-se pela presença de: a) retardo de crescimento e do desenvolvimento; b) dilatação ventricular; c) dismorfismos faciais como fronte alta, com estreitamento bitemporal, hipoplasia das cristas supraorbitárias, inclinação para baixo das fendas palpebrais, ponte nasal deprimida e orelhas posteriorizadas com hélices proeminentes; d) anomalias ectodérmicas, com cabelos esparsos e quebradiços, sobrancelhas esparsas e lesões hiperqueratóticas; e) cardiopatia congênita; e f) esplenomegalia.

Mutações em genes envolvidos na via de sinalização do RAS-MAPK foram identificadas. O gene BRAF é o principal responsável pela doença com uma taxa de mutação que varia de 40 a 78% dos afetados. Já mutações nos genes KRAS, MEK1 e MEK2 apresentam uma frequência menor que 10%.

A síndrome de Costello caracteriza-se por macrocefalia relativa, cabelos encaracolados, dismorfismos faciais, papilomas periorificiais, hiperelasticidade da pele das mãos e dos pés, pregas palmares e plantares profundas, tonalidade mais escura da pele e deficiência mental. As anomalias cardiovasculares mais comuns na doença incluem a comunicação interventricular, a estenose pulmonar valvar e a miocardiopatia hipertrófica. O principal gene envolvido é o HRAS, com uma frequência de mutações encontradas em torno de 90% dos afetados. Alguns pacientes com fenótipo sugestivo da síndrome de Costello ou com características atípicas foram descritos com mutações no gene KRAS.

Nos casos em que uma mutação é identificada, o estudo molecular dos parentes de primeiro grau é imprescindível para a realização de um aconselhamento genético mais adequado, mesmo na ausência de características clínicas sugestivas da SN.

Hipercolesterolemia familiar

Hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença mendeliana, autossômica dominante, do metabolismo lipídico com uma alta frequência populacional, estimada em cerca de 1/500 indivíduos. A maioria das formas da doença é causada por mutações no gene do receptor de LDL, as quais afetam a função dessa proteína. A doença é extremamente heterogênea em nível molecular, e centenas de diferentes mutações já foram identificadas em diversas famílias e que afetam de maneira variável os níveis plasmáticos de LDL e colesterol. Em razão da heterogeneidade de mutações no receptor de LDL, o diagnóstico molecular é bastante difícil, embora já disponível em alguns centros.

Diferentemente da grande maioria das doenças genéticas, existem formas eficientes de terapia para indivíduos com HF, tanto na forma de alterações de estilo de vida quanto por meio de agentes que reduzem os níveis séricos de colesterol. No entanto, um número muito pequeno de pacientes é diagnosticado, tratado e consegue atingir os níveis desejados de colesterol. Um estudo realizado em 14 países indicou que aproximadamente apenas 20% dos pacientes foram diagnosticados, 16% estavam recebendo agentes redutores de colesterol e apenas 7% estavam com os níveis de colesterol adequados.

A HF pode ser diagnosticada tanto por meio de critérios clínicos, baseados nos níveis de lípides plasmáticos, história familiar e presença de xantomas, ou pela identificação de uma mutação no gene do receptor de LDL por meio de métodos de biologia molecular. Uma mutação pode ser identificada entre 30 e 80% dos pacientes-índice, o que dependerá dos parâmetros clínicos utilizados para o diagnóstico e a sensibilidade dos métodos moleculares utilizados.

O diagnóstico clínico da doença é sugerido pela presença de níveis elevados de colesterol total e LDL-colesterol e concentrações normais de triglicérides e HDL-colesterol, além da presença de história familiar de DAC (principalmente se em idade precoce e em parentes de primeiro grau) ou de hipercolesterolemia. Para auxiliar e padronizar o diagnóstico, uma série de algoritmos clínicos foi desenvolvida, e os dois mais importantes são do The Simon Broome Register e da Dutch Lipid Clinic Network (Tabela 1).

Uma vez que a mutação causadora de doença no gene do receptor de LDL é identificada em um paciente-índice, o rastreamento molecular em familiares em primeiro grau tem sensibilidade e especificidade de 100%, o que faz com que diagnósticos errados sejam raridade. Por outro lado, o diagnóstico clínico, em que tipicamente é utilizado o ponto de corte do percentil 90 nos valores de colesterol e LDL séricos, leva a classificações errôneas em 15 a 30% dos pacientes.

A estratégia mais custo-efetiva para o diagnóstico de HF é por meio do rastreamento de familiares em primeiro grau de pacientes já diagnosticados com HF. Uma vez realizado esse diagnóstico em um familiar, o indivíduo torna-se um caso-índice e seus familiares em primeiro grau são convocados para rastreamento. Essa abordagem é conhecida como rastreamento em cascata.

Doença de Tangier

A doença de Tangier é uma doença autossômica recessiva rara, com aproximadamente 100 casos descritos na literatura. As características clínicas da doença são tonsilas aumentadas e amareladas, neuropatia, esplenomegalia, anormalidades oculares, hipercolesterolemia e doença cardiovascular. Os homozigotos são caracterizados pela ausência de HDL-colesterol plasmático e sua principal proteína, a apolipoproteína A-I (apo A-I), e pelo acúmulo de ésteres de colesterol em células do tecido reticuloendotelial, como tonsilas, timo, linfonodos, medula óssea, baço, fígado, vesícula biliar e mucosa intestinal. Muitos pacientes também apresentam depósitos lipídicos em células de Schwann, células musculares lisas e fibroblastos. Como um grupo, indivíduos homozigotos para doença de Tangier também apresentam níveis baixos de LDL-colesterol (40% do normal) e hipertrigliceridemia (>300 mg/dL).

A degradação extremamente rápida de apo A-I causa a grave deficiência de HDL na doença de Tangier. A estrutura e síntese de apo A-I são normais na doença. Estudos em fibroblastos cultivados de pacientes com a doença revelaram que a apo A-I purificada tem um grave prejuízo em sua habilidade de remover colesterol e fosfolípides dessas células. Isso implica que uma inabilidade da apo A-I em remover lípides celulares leva a uma grave deficiência de HDL e deposição de ésteres de colesterol tecidual característica da doença de Tangier. O gene defeituoso nessa doença codifica uma proteína de membrana conhecida como ATP-*binding cassette transporter* A1 (ABCA1), que controla a taxa de transporte do excesso de colesterol e fosfolípides celulares para apolipoproteínas pobres em lípides.

Tabela 1. Diagnóstico de hipercolesterolemia familiar pelo Dutch Lipid Clinic Network

Critério		Escore
História familiar		1
Familiar de 1º grau com DAC ou doença vascular precoce (< 55 anos homens, < 60 anos mulheres)		
Familiar de 1º grau com LDL-colesterol acima do percentil 95		2
Familiar de 1º grau com xantomas ou arco corneal		2
e/ou		
Criança < 18 anos com LDL-colesterol acima do percentil 95		2
História clínica		
Paciente com DAC precoce (< 55 anos homens, < 60 anos mulheres)		2
Paciente com doença vascular precoce (< 55 anos homens, < 60 anos mulheres)		1
Exame físico		
Xantomas tendíneos		6
Arco corneal < 45 anos		4
Análise bioquímica (HDL-colesterol e triglicérides normais)		
	mg/dL	
LDL-colesterol	> 330	8
LDL-colesterol	250-329	5
LDL-colesterol	190-249	3
LDL-colesterol	155-189	1
Análise molecular		
Mutação funcional do gene do receptor de LDL		
Diagnóstico definitivo: o diagnóstico é considerado positivo se o escore for maior que 8, e provável se ficar entre 3 e 5. Abaixo de 3, não se considera provável o diagnóstico de HF. DAC: doença arterial coronária.		

A despeito da raridade da doença de Tangier, a elucidação molecular de sua causa levou a uma melhora significativa no nosso conhecimento sobre homeostase do metabolismo lipídico e abriu novas perspectivas para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas para dislipidemia e doença arterial coronária.

Sitosterolemia

A sitosterolemia é uma doença rara do metabolismo de lipoproteínas, inicialmente descrita em duas irmãs afetadas em 1974. Exames subsequentes em uma grande família Amish revelaram um padrão de herança genética autossômico-recessiva. Com quadro clínico iniciando-se durante a infância, alguns pacientes com sitosterolemia desenvolvem xantomas tendíneos e/ou tuberosos, enquanto outros apresentam xantomatose eruptiva, artrite, artralgias e hemólise, que se origina, provavelmente, da aumentada fragilidade osmótica de eritrócitos. A presença de DAC é variável, mas pode ser exuberante em alguns casos. Pacientes com sitosterolemia podem ser clinicamente diferenciados de pacientes com outras xantomatoses da infância, como HF, pelo padrão de herança, pela presença de xantomatose cerebrotendínea e ausência de envolvimento neurológico e/ou catarata.

A assinatura bioquímica da doença é o grande aumento (mais do que 30 vezes) da concentração plasmática de esteróis vegetais, sendo sitosterol a espécie mais abundante. Em uma dieta padrão, são consumidos diariamente entre 200 e 300 mg de esteróis vegetais, e < 5% são absorvidos em indivíduos saudáveis. A maior parte do sitosterol absorvido é ressecretado no lúmen intestinal, deixando uma quantidade mínima de sitosterol, ou outros esteróis vegetais, no plasma de indivíduos saudáveis. No entanto, pacientes com sitosterolemia apresentam uma absorção aumentada de esteróis da dieta, incluindo colesterol. Ainda, não conseguem ressecretar esteróis vegetais absorvidos, de forma que > 60% do sitosterol ingerido é absorvido. A resultante desses defeitos é o importante aumento nas concentrações plasmáticas de colesterol e esterol vegetal, como o sitosterol. Indivíduos homozigotos apresentam não apenas absorção intestinal aumentada, mas também excreção biliar defeituosa. Por outro lado, indivíduos heterozigotos são clinicamente normais, embora em alguns casos níveis plasmáticos aumentados de sitosterol possam ser detectados.

Após o mapeamento genético do *locus* causador da sitosterolemia no cromossomo 2p21, mutações em genes codificantes para proteínas do tipo ATP *binding cassete transporter*, ABCG5 e ABCG8 foram associadas ao desenvolvimento de sitosterolemia.

Síndrome de Marfan

A síndrome de Marfan é uma patologia gênica de herança autossômica dominante, com incidência estimada entre 1-2:10.000 nascimentos.

Caracteriza-se por extrema variabilidade clínica, acometendo, basicamente, os sistemas cardiovascular, ocular e esquelético. O diagnóstico é, quase que exclusivamente, baseado em critérios clínicos: a) dois sistemas envolvidos na presença de um parente de primeiro grau inequivocamente afetado ou b) na ausência de uma história familiar positiva, o envolvimento do esqueleto e de 2 ou mais sistemas, bem como a presença de ao menos um critério *major* (dilatação ou dissecção da aorta, ectopia *lentis* ou ectasia dural) (Figura 12).

A sobrevida dos pacientes é reduzida, por causa do acometimento cardíaco. Em indivíduos tratados com agentes betabloqueadores, observou-se uma redução significativa da dilatação da aorta e de suas complicações associadas.

O gene responsável pela síndrome de Marfan já foi identificado e localiza-se no braço longo do cromossomo 15 (15q21), sendo denominado fibrilina 1 (FBN1). Pelo fato de o gene ser muito grande (65 éxons) e praticamente cada família ter uma mutação diferente, o diagnóstico molecular da síndrome fica muito prejudicado, e, até o presente, o diagnóstico baseia-se nos critérios clínicos estabelecidos em 1996. Mutações em um novo gene (TGFBR2) foram recentemente observadas em pacientes com síndrome de Marfan sem anormalidades no gene FBN1.

A B C

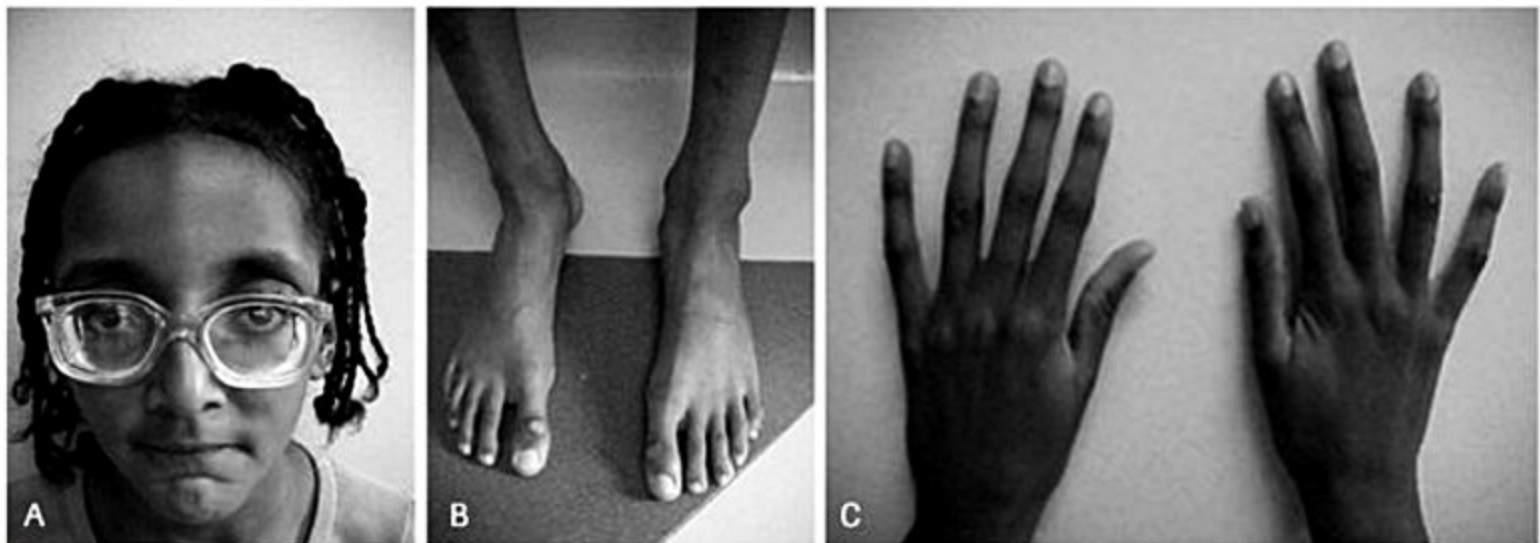



Figura 12. Características fenotípicas da síndrome de Marfan.

Em 2005, foi descrita uma nova síndrome autossômica dominante denominada Loeys-Dietz, a qual apresenta envolvimento dos genes TGFBR2 e TGFBR1. As características clínicas se sobrepõem às da síndrome de Marfan, especialmente o envolvimento cardíaco com a presença de aneurisma da aorta ascendente com dissecção precoce. Além disso, caracteriza-se pela presença de hipertelorismo ocular, úvula bífida e/ou fenda palatina e tortuosidade arterial generalizada.

Homocistinúria

A homocistinúria é uma patologia gênica de herança autossômica recessiva, cujo defeito primário é constituído pela diminuição da atividade da enzima cistationina-betassintetase, levando ao acúmulo de homocisteína, responsável pela doença. O teste de cianeto-nitroprussiato é capaz de detectar a presença de homocisteína na urina, constituindo um método de triagem útil para o diagnóstico dessa doença, embora a dosagem de homocisteína sérica seja o método de escolha. Os indivíduos são, aparentemente, normais ao nascimento, e os primeiros sinais surgem ao redor de um mês de vida, podendo alguns, contudo, serem totalmente assintomáticos. As principais manifestações clínicas observadas ocorrem nos sistemas esquelético, ocular, vascular e sistema nervoso central. As anomalias esqueléticas incluem um crescimento excessivo dos ossos longos, resultando em alta estatura, osteoporose, escoliose, deformidade esternal e aracnodactilia. A massa muscular é reduzida. A mobilidade articular é, em geral, restrita nos pacientes com homocistinúria, e o sinal de polegar raramente está presente. Nos casos não tratados, a osteoporose surge precocemente, sendo a coluna mais frequentemente acometida, especialmente nos pacientes piridoxina-não responsivos. As fraturas ocorrem com maior frequência do que na população geral. As alterações oculares são as mais proeminentes, e a ectopia *lentis*, às vezes, constitui a única manifestação da doença. A luxação de cristalino é observada ao redor dos 10 anos de idade, nos pacientes não tratados, não sendo observada no período neonatal. Glaucoma, catarata, miopia, deslocamento de retina, astigmatismo e atrofia óptica também são descritos.

As complicações clínicas decorrem, basicamente, dos fenômenos tromboembólicos e constituem a principal causa da morte precoce. A maior parte dos distúrbios tromboembólicos ocorre após procedimentos cirúrgicos, preconizando-se medidas preventivas nesse sentido.

As manifestações do sistema nervoso central incluem retardo mental (mais expressivo nos casos piridoxina-não responsivos), distúrbios psiquiátricos, acidente vascular cerebral, convulsões e sinais piramidais, estando muitos dos sinais neurológicos relacionados a eventos isquêmicos. A dieta com restrição alimentar da metionina e suplementação da vitamina B6 (piridoxina) e betaína são preconizadas no tratamento dos portadores de homocistinúria. Os pacientes dividem-se em dois grupos: a) piridoxina-responsivos com melhora clínica e bioquímica após a suplementação da vitamina B6 (piridoxina) e diminuição expressiva dos níveis de homocisteína; b) piridoxina-não responsivos, em que a suplementação vitamínica não é capaz de diminuir os níveis séricos desse aminoácido. A morte pode ser precoce e antes de 1 ano de idade ou na infância e na adolescência, podendo ocorrer antes dos 20 anos, em 20% dos casos piridoxina-não responsivos e em 5% dos responsivos.

Síndrome do QT longo

A síndrome do QT longo (SQTL) é uma doença familiar caracterizada por uma repolarização ventricular anormal e grande risco de desenvolvimento de taquiarritmias ventriculares malignas (*torsade de pointes* e fibrilação ventricular, em particular), geralmente, mas nem sempre, ocorrendo em situações de importante atividade adrenérgica.

A principal característica tanto diagnóstica quanto fenotípica é o prolongamento anormal do intervalo QT. A SQTL é frequentemente subdiagnosticada, mas constitui importante causa de morte súbita em jovens assintomáticos, muitas vezes atletas. Ainda, a característica ausência de anormalidades estruturais identificáveis em autópsias sugere que a prevalência da SQTL é significativamente subestimada. Nesse sentido, um sistema de pontuação desenvolvido para o diagnóstico clínico da síndrome tenta levar em consideração não apenas dados eletrocardiográficos, mas também antecedentes pessoais de síncope e a história familiar.

Duas grandes síndromes foram definidas com base nas características de transmissão da doença: uma forma mais comum, autossômica dominante, caracterizada por manifestação fenotípica exclusivamente cardíaca (síndrome de Romano-Ward), e um segundo tipo, mais raro, autossômico recessivo, caracterizado pela coexistência de anormalidades cardíacas e surdez congênita (síndrome de Jervell e Lange-Nilsen).

Desde 1991, a SQTL tem sido alvo de intensas investigações, e, atualmente, vários genes já foram identificados como causadores dessas patologias. Tais achados levantam a discussão da grande heterogeneidade genética observada nesta e em outras patologias cardíacas de origem genética.

Cinco diferentes *loci* (localizações cromossômicas do gene causador da doença) já foram identificados em famílias com SQTL do tipo Romano-Ward. Localizados respectivamente nos cromossomos 3, 4, 7, 11 e 21, quatro desses *loci* já tiveram seus genes identificados, todos codificando canais iônicos: SCN5A, codificando um canal de sódio (cromossomo 3); HERG, codificando um canal de potássio (cromossomo 7); KvLQT1, codificando uma subunidade de outro canal de potássio (I_{KS}) (cromossomo 11); e KCNE1, que codifica MinK, uma outra subunidade do canal de potássio I_{KS}. O gene causador da síndrome localizado no cromossomo 4 ainda não foi identificado. Recentemente, o segundo membro da família KCNE, que codifica subunidades beta de canais de potássio, foi clonado, caracterizado e associado a arritmias cardíacas. O gene KCNE2 codifica um peptídeo relacionado a MinK

Quadro 2. Critérios para o diagnóstico da síndrome de Marfan

	Critérios	
	Maiores	**Menores**
Cardiovascular	Pelo menos um dos seguintes: Dilatação da aorta ascendente com ou sem sopro aórtico envolvendo o seio de Valsalva Dissecção da aorta ascendente	Pelo menos um dos seguintes: Prolapso da válvula mitral Dilatação da artéria pulmonar na ausência de causa óbvia antes dos 40 anos Dilatação ou dissecção da aorta torácica descendente ou abdominal abaixo dos 50 anos Calcificação do ânulo mitral antes dos 40 anos
Esquelético	Presença de pelo menos quatro dos seguintes componentes: *Pectus carinatum* *Pectus excavatum* Diminuição na razão dos membros superiores para os inferiores ou da envergadura para a altura maior que 1,05 Sinais de punho (Walker-Murdoch) e polegar (Steinberg) Escoliose maior que 120° ou espondilolistese Redução na extensão do cotovelo (menor que 170°) Rotação medial do maléolo medial provocada por pé plano Protrusão acetabular (profundidade anormal do acetábulo com erosão acentuada) de qualquer grau (verificado em radiografia)	Dois componentes maiores ou um componente maior e pelo menos dois dos seguintes: *Pectus excavatum* necessitando cirurgia de intensidade moderada Hipermobilidade articular Palato muito arqueado com dentes apinhados Aparência facial (dolicocefalia, hipoplasia malar, enoftalmia, retrognatia, fissuras palpebrais inclinadas para baixo)
História familiar/ genético	Pelo menos um dos seguintes: Pai, filho ou irmão que apresenta esses critérios diagnósticos independentemente Presença de mutação FBN Presença de haplótipo ligado a FBN 1, herdado por descendência	
Ocular	Luxação do cristalino	Pelo menos dois dos seguintes: Córnea anormalmente plana (medida por ceratometria) Aumento do crescimento axial do globo (medido por ultrassom) Íris hipoplásica ou músculos ciliares hipoplásicos, provocando diminuição da miose pupilar
Nervoso		Ectasia lombossacral da dura (verificado pela TC ou RM)
Cutâneo		Pelo menos um dos seguintes: Estrias atróficas sem causa óbvia Hérnia recorrente ou incisional
Pulmonar		Pelo menos um dos seguintes: Pneumotórax espontâneo – bolhas apicais (verificado por radiografia do tórax)

(MiRP1). Assim como MinK, esta pequena proteína transmembrana também se associa a outra subunidade maior, formando uma proteína heterodimérica. Ao contrário da primeira, sua associação se dá com a subunidade HERG e modifica sua função. Diferentes mutações *missense* (que levam à alteração de um aminoácido na proteína) associadas à SQTL e fibrilação ventricular já foram identificadas em KCNE2. Aparentemente tais mutações levam a uma diminuição das correntes transmembrana de potássio. Ainda, outras famílias com a SQTL tipo Romano-Ward não têm seu gene mutado localizado em nenhum dos *loci* já identificados, trazendo a questão da provável existência de ainda outros genes causadores da patologia.

A descoberta de que a doença pode ser causada por diferentes alterações em genes responsáveis por proteínas pertencentes a canais iônicos permitiu um melhor entendimento não apenas na fisiopatologia da SQTL, mas também uma melhor compreensão das inter-relações dos diferentes íons e canais no mecanismo de despolarização e repolarização cardíaca. Tais achados permitiram a classificação da SQTL junto com outras patologias como as ataxias, algumas patologias renais e uma série de diferentes tipos de perda auditiva no subconjunto das canalopatias, doenças causadas por alterações genéticas em genes codificantes de canais iônicos.

A maioria das mutações identificadas nesses genes é do tipo *missense*, levando à alteração estrutural da proteína secundária à alteração de um aminoácido. Tais mutações não se encontram restritas a determinada região desses genes. Ao contrário, localizam-se nas mais diferentes regiões gênicas em diferentes famílias. Assim, cada família tem sua mutação particular. Essa impressionante heterogeneidade genética contribui de forma importante para a variabilidade clínica encontrada na doença. Ainda assim, alguns poucos *hot-spots*, regiões gênicas que abrigam um número maior de mutações, foram identi-

ficados nos genes KvLQT1 e HERG. Uma das importâncias de tais achados é a possibilidade de se testar a hipótese, em famílias não relacionadas e expostas a diferentes ambientes, de que determinadas alterações gênicas se correlacionem com fenótipos específicos da doença. Tal achado pode auxiliar num melhor entendimento molecular da fisiopatologia desses estados. Ainda, poderiam colaborar na identificação de formas terapêuticas mais específicas e moldadas à alteração genética existente naquela família.

Já a síndrome de Jervell e Lange-Nielsen (forma autossômica recessiva da SQTL) ocorre em indivíduos que herdam alelos anormais dos genes KvLQT1 ou KCNE1 de ambos os pais. Esses alelos defeituosos podem ser os mesmos (descrito em famílias consanguíneas ou restritas a localidades geográficas isoladas – *inbreeding*) ou diferentes (sendo, então, o indivíduo denominado heterozigoto composto). Dessa forma, os pais de indivíduos com essa variante da síndrome têm eles próprios genes mutados e devem ser submetidos a avaliação cardíaca detalhada para identificação de patologias, ou alterações, assintomáticas ou não diagnosticadas.

As consequências funcionais das diferentes mutações encontradas nesses genes são alvo de intensas pesquisas. De maneira geral, a maioria das mutações observadas em KvLQT1, KCNE1 ou HERG leva a uma perda da função do canal. Dessa maneira, a corrente total conduzida pelo canal se encontra reduzida nessas pessoas. Não se deve imaginar, contudo, que o quadro fenotípico apresentado por pessoas com tais mutações é o mesmo. O quadro clínico predominante em pessoas com alterações em KvLQT1 é caracterizado por eventos relacionados aos exercícios. Já pacientes com mutações em HERG apresentam eventos arrítmicos tanto em situações de exercício quanto de repouso.

De maneira contrária, mutações observadas em SCN5A causam um aumento de função. Tais mutações produzem uma corrente de sódio persistente e lenta que não está presente fisiologicamente e que é explicada por uma inibição defeituosa da atividade do canal. Na maioria das mutações descritas até o momento, esse efeito se dá por reaberturas tardias do canal. Existem, contudo, exceções, como a mutação DKPQ, caracterizada por atividades paroxísticas tardias do canal e associada a aumento quantitativamente maior da corrente de sódio. As expressões clínicas dessas mutações, ao contrário do observado com as alterações nos canais de potássio, são caracterizadas pela ocorrência de eventos arrítmicos em repouso ou até mesmo durante o sono. Fica clara a grande heterogeneidade genética da doença. Tal heterogeneidade impõe uma maior dificuldade diagnóstica. Oferece, contudo, perspectivas para o desenvolvimento de formas terapêuticas mais específicas e, consequentemente, mais eficazes.

Cardiomiopatia hipertrófica familiar

A cardiomiopatia hipertrófica (CH) é comumente uma doença familiar caracterizada por uma grande heterogeneidade quanto a sua apresentação clínica e suas alterações funcionais e morfológicas. Essa heterogeneidade pode ser exemplificada pelo fato de a doença se manifestar em todas as idades (desde recém-nascidos até pessoas idosas) e pela sua progressão, caracterizada por grande variabilidade: enquanto alguns indivíduos afetados se mantêm assintomáticos durante toda a vida, muitos têm marcante progressão para falência cardíaca (destes, um grupo tem caracteristicamente morte súbita devida a arritmias antes não sintomáticas e outro progride invariavelmente para quadros de insuficiência cardíaca congestiva).

Recentes trabalhos parecem indicar que a CH é uma doença mais prevalente do que se imaginava, aproximadamente 1 em 500 indivíduos da população geral. Essas observações trazem à tona a possibilidade de que a doença seja causada por defeitos moleculares bastante frequentes em indivíduos normais, sem história familiar prévia da doença.

Clinicamente o diagnóstico da doença é baseado no achado ecocardiográfico de alterações morfológicas características da doença como a presença de hipertrofia ventricular esquerda não explicada por outras condições (por exemplo, hipertensão arterial sistêmica ou estenose aórtica), geralmente de distribuição assimétrica, associada com uma câmara cardíaca não dilatada.

Curiosamente existe uma grande variação na apresentação clínica da doença mesmo quando se comparam os graus de hipertrofia miocárdica encontrados em indivíduos sabidamente afetados. Em razão do conhecimento, por meio de estudos familiares e moleculares, de que existe um espectro bastante amplo na presença e grau dessa hipertrofia, muitas vezes o diagnóstico só poderá ser estabelecido com a identificação do defeito molecular. Ainda, algumas mutações já identificadas parecem somente se manifestar após determinada idade, tornando o diagnóstico mais difícil e a melhor condução do caso incerta.

Apesar da clara gênese genética da doença, já contemplada quando das primeiras descrições da doença, a explicação para a grande variabilidade na apresentação clínica da doença só começou a ser compreendida com a utilização de estudos de ligação em grandes famílias afetadas pela doença e a identificação de vários diferentes *loci* genéticos para CH.

A CH pode ser causada por mutações em pelo menos dez genes codificantes de proteínas sarcoméricas cardíacas: cadeia pesada da miosina β (localizada no cromossomo 14), troponina T cardíaca (cromossomo 1), troponina I (cromossomo 19), a tropomiosina (cromossomo 15), proteína ligadora de miosina C cardíaca (cromossomo 11), titina (cromossomo 2), cadeia pesada de miosina a (cromossomo 14), a actina cardíaca (cromossomo 15), cadeia leve essencial de miosina ventricular (cromossomo 3), cadeia leve regulatória de miosina ventricular (cromossomo 12). Ainda, mutações em outros genes regulatórios também já foram descritas como causadores da mesma doença. Essa grande heterogeneidade genética é acrescida a variações intragênicas. Mais de 500

diferentes mutações já foram identificadas em indivíduos afetados pela doença, aumentando a complexidade da caracterização genética destas.

Mutações no gene da cadeia pesada da miosina beta respondem por aproximadamente 35% dos casos de CH familiar. Algumas mutações nesse gene parecem refletir em pior prognóstico clínico do que outras: enquanto algumas parecem estar associadas com um curso benigno e expectativa de vida praticamente inalterada, outras foram descritas em famílias caracterizadas por reduzida expectativa de vida, tanto por morte súbita quanto por rápida progressão para falência cardíaca.

Mutações no gene da troponina cardíaca T são responsáveis por aproximadamente 10 a 20% dos casos familiares da doença. Apesar de serem responsáveis por um número grande de casos e de várias mutações diferentes já terem sido descritas, o fenótipo relacionado a essas mutações parece ser relativamente conservado: hipertrofia ventricular esquerda de grau moderado e reduzida expectativa de vida.

Mutações em alfa tropomiosina parecem ser relativamente incomuns. Diferentemente do observado para os outros genes relacionados com a doença, uma mesma mutação parece ser responsável pela maioria dos casos familiares. Essa mutação parece corresponder a um sítio na sequência do gene mais predisposto a sofrer mutações (*hot spot*). Clinicamente as famílias descritas com mutações nesse gene são caracterizadas por expectativa de vida praticamente normal e grande variabilidade intrafamiliar na apresentação clínica da doença.

Mutações no gene da proteína ligadora de miosina C cardíaca podem ser responsáveis por 20% ou mais dos casos de familiares de CH. Defeitos nesse gene parecem estar associados com um prognóstico clínico relativamente favorável, assim como por uma grande porcentagem dos adultos portadores que não apresentam manifestações clínicas da doença ao ecocardiograma. Ainda, existe um padrão sugestivo que indica uma penetrância maior com o progredir da idade, tornando o diagnóstico mais frequente somente na idade adulta. Recentes trabalhos parecem apontar que mutações nesse gene são mais comuns do que antes se imaginava. A pesquisa de mutações em casos esporádicos (sem história familiar) de CH mostrou que defeitos na proteína ligadora de miosina C cardíaca podem responder por 35% ou mais dos casos esporádicos.

Apesar da identificação de um grande número de mutações causadoras de doença, as consequências clínicas desses defeitos gênicos e suas contribuições relativas à incidência da doença ainda não são conhecidas. Destaca-se aqui o fato de que todos os defeitos gênicos já identificados parecem corresponder a aproximadamente 70% dos casos familiares já descritos, tornando óbvia a observação de que outros genes ainda não identificados também são responsáveis por CH (por exemplo, gene presente no cromossomo 7 que ainda aguarda identificação). Ainda assim, o fato de que todos os genes já identificados codificam para proteínas envolvidas na função contrátil cardíaca parece contribuir para a formação de um conceito unificado sobre a fisiopatologia da doença e defini-la como um defeito sarcomérico primário.

Na grande maioria dos pacientes afetados, o diagnóstico de CH é realizado por meio de parâmetros clínicos, que incluem o exame ecocardiográfico. Nas situações em que o diagnóstico clínico é uma certeza, o estabelecimento do defeito molecular por meio de análises do DNA constitui apenas confirmação diagnóstica. Ainda assim, o estabelecimento do diagnóstico molecular pode contribuir para aumentar a certeza diagnóstica em casos incertos (com hipertrofia limítrofe ou moderada de ventrículo esquerdo, por exemplo), como em hipertrofia miocárdica identificada em atletas ou pacientes hipertensos suspeitos de também apresentarem CH.

Ainda, o diagnóstico molecular de mutações tem permitido a identificação de crianças e adultos com manifestações subclínicas da doença. Esses indivíduos, especialmente quando no contexto de uma família com CH, seriam candidatos a um controle mais rígido de fatores de risco ao desenvolvimento de CH, assim como de uma monitorização médica mais rigorosa. Condutas como a implantação de desfibriladores em indivíduos assintomáticos pertencentes a famílias com vários casos de morte súbita são controversas e ainda não têm seu benefício claramente definido. Finalmente, deve-se entender que o diagnóstico molecular, especialmente em indivíduos assintomáticos, não significa doença e sim um risco aumentado ao desenvolvimento desta.

Variabilidade

Os efeitos de um mesmo alelo mutante no fenótipo podem ser diferentes entre pessoas heterozigotas (para traços dominantes), homozigotas (para traços recessivos) ou hemezigotas (para traços ligados ao X) para este alelo. Variabilidade pode ser descrita em termos da frequência de uma manifestação pleiotrópica em particular entre pacientes com a mutação, a gravidade do fenótipo ou a idade de início das manifestações. Se uma pessoa tem o alelo mutante mas não demonstra nenhuma alteração fenotípica, o traço é então denominado não penetrante. O fato de um fenótipo clínico ser denominado não penetrante depende em grande parte da sensibilidade das técnicas utilizadas para a sua detecção. Por exemplo, duas décadas atrás, com base apenas no exame clínico, considerava-se que apenas metade das pessoas com síndrome de Marfan possuíam anormalidades cardiovasculares; a utilização do ecocardiograma atualmente revela dilatação de aorta em mais de 90% desses pacientes. A expressão penetrância incompleta não deve ser utilizada ao se referir a indivíduos, mas sim significando que a prevalência de determinado fenótipo é menor do que 100% das pessoas sabidamente portadoras de uma mutação. A síndrome de Holt-Oram é um exemplo instrutivo. Nessa síndrome autossômica dominante de anomalias de membro superior e cardiopatia congênita, pacientes numa mesma família podem ter apenas anormalidades nos braços, ape-

nas uma malformação cardíaca congênita, ou ambas. Ainda, a gravidade de acometimento varia de maneira importante, desde uma anormalidade de fixação do polegar até a quase total ausência de um braço. O componente cardíaco da síndrome tem penetrância incompleta, uma vez que apenas 50% dos pacientes o apresentam, mas, em um indivíduo com um alelo causador de Holt-Oram, o coração pode ser estruturalmente normal ou não.

Uma série de fatores genéticos e ambientais pode afetar a expressão de um gene, e geralmente é impossível determinar quais desses fatores são mais importantes em determinado paciente ou doença em particular. No entanto, o conceito um tanto quanto difuso de expressividade variável enfatiza que fenótipos definidos por um único gene são, até certo ponto, realmente "multifatoriais".

Heterogeneidade genética

Fenótipos semelhantes ou mesmo idênticos podem ser decorrentes de mutações fundamentalmente distintas, um fenômeno denominado heterogeneidade genética. Por exemplo, síndrome de Marfan e homocistinúria foram durante muito tempo consideradas a mesma doença, a despeito do que, em retrospecto, parece haver uma diferença óbvia em relação ao padrão de herança e à inteligência. Como no caso dessas duas doenças, as causas podem se situar em dois genes diferentes, para os quais os produtos são funcionalmente distintos. A miocardiopatia hipertrófica exemplifica a situação inversa, na qual mutações em genes diferentes levam ao mesmo fenótipo final, uma vez que suas respectivas proteínas interagem para o correto funcionamento do sarcômero.

Heterogeneidade genética é um conceito difuso no que tange a análises no nível intragênico; virtualmente todas as doenças causadas por um único gene são ocasionadas por uma série variada de mutações diferentes dentro de um mesmo *locus*.

Por que solicitar um teste molecular?

Uma das primeiras perguntas, e talvez a mais relevante, não é qual teste solicitar ou se existe um teste para um paciente em particular. A primeira pergunta a ser respondida é: por que solicitar determinado teste molecular?

Podem-se delimitar três diferentes situações, não totalmente excludentes, que justificam o porquê da solicitação de determinado exame molecular:

- Para a definição de um diagnóstico.
- Para a realização de aconselhamento familiar.
- Com o objetivo de melhor definição prognóstica ou de maneira a fornecer informações sobre qual a melhor opção terapêutica.

A delimitação de em qual desses diferentes planos de atuação o resultado desse teste se encaixa deve ser realizada antes de sua solicitação, e seu desempenho deve ser discutido e interpretado como função de sua disponibilidade, relevância e dos próprios desejos do paciente[4] (Figura 13).

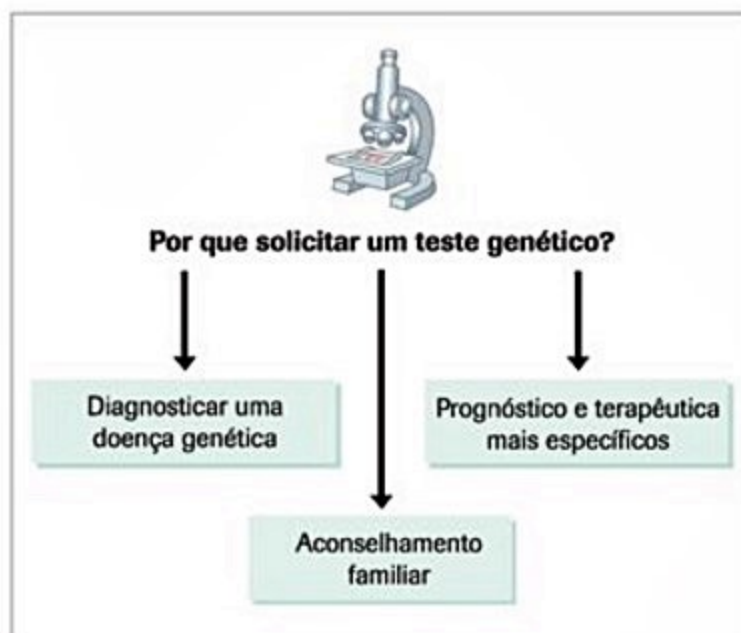



Figura 13. Situações que justificam o exame molecular.

Testes moleculares na prática clínica

Em um primeiro momento, talvez o desejo inicial da maioria das solicitações de um teste molecular seja a de obter uma definição diagnóstica para um caso. Avanços na identificação de uma série de genes responsáveis por diversas patologias tornaram isso uma possibilidade real nas últimas décadas. Atualmente, a solicitação de testes moleculares faz parte de uma série de algoritmos diagnósticos e já tem seu lugar definido na prática clínica.

Em cardiologia, assim como em outras especialidades médicas, esse cenário não é diferente. Um número cada vez maior de doenças do sistema cardiovascular tem seus genes causadores já identificados, e essa informação pode ser utilizada na definição de um diagnóstico específico (Quadro 1)[5-7]. Como discutido anteriormente, uma série de problemas inerentes à utilização desses testes para tal fim surge com o maior conhecimento sobre a fisiopatologia dessas doenças e com o aprendizado advindo da utilização, ainda muito recente, dessas novas ferramentas diagnósticas. São exemplos desses problemas a heterogeneidade genética e clínica dessas doenças, o que limita a determinação dos valores preditivos positivo e negativo para a maioria desses testes[8].

Doenças complexas e fatores de risco genéticos

Até o presente momento, nosso paradigma foi a demonstração de que alterações genéticas pontuais podem causar doenças humanas no sistema cardiovascular. No entanto, as doenças descritas constituem uma pequena parte daquelas que acometem o sistema cardiovascular. Doenças como a hipertensão arterial sistêmica (HAS), doença coronária, diabetes, obesidade e outras são muito mais frequentes. Consideradas doenças complexas, são explicadas, parcialmente, pela interação de diversos genes reguladores relacionados a diferentes sistemas fisio-

Quadro 3. Algumas doenças genéticas em cardiologia com defeito molecular já caracterizado
Síndrome de Marfan
Síndrome de Ehler-Danlos
Síndrome de Alagille
Cardiomiopatia hipertrófica familiar
Síndrome de QT longo
Síndrome de Liddle
Síndrome de Holt Oram
Hipercolesterolemia familiar
Doença de Tangier
CIA familiar
Heterotaxia familiar
Estenose aórtica supravalvular familiar
Hemocromatose

lógicos de regulação e às interações destes com fatores ambientais, como alimentação, tabagismo, medicações e outros. São justamente as doenças complexas as que mais prejuízos sociais e econômicos trazem para a sociedade[9].

A importância dessas diferentes patologias tem despertado há décadas intensos esforços para caracterizar indicadores capazes de predizer o desenvolvimento ou um pior prognóstico dessas doenças. Obesidade, dislipidemias, tabagismo e hipertensão como variáveis preditoras de risco cardiovascular são todos exemplos desse paradigma da medicina e saúde pública atual. Em que pese o papel determinante desses fatores de risco clássicos, a busca por marcadores mais específicos tem sido uma constante na literatura médica[10,11].

Fica claro, no entanto, que o comportamento dessas doenças não segue as leis de Mendel. Ora, como então aplicar as metodologias disponíveis para encontrar os genes que causam essas doenças?

Nesse sentido, uma grande revolução na abordagem e no entendimento das doenças complexas como problema biológico ocorreu ao longo das últimas décadas. Com base fundamentalmente na síntese da biologia molecular e da genética, por um lado, com grandes estudos clínicos e epidemiológicos, de outro, começamos a entender um pouco mais o papel de diferentes personagens no desenvolvimento dessas patologias. Tabagismo, dieta, infecções, em conjunto com a bagagem genética de determinado indivíduo, são atualmente utilizados na explicação desse processo.

Coloca-se, contudo, um aspecto determinante para o entendimento desse tipo de abordagem. Como explicar variações genéticas individuais se todos os indivíduos têm os mesmos genes? Como "culpar" o gene da insulina, do receptor de LDL ou da enzima conversora de angiotensina I pelo desenvolvimento dessas patologias? Afinal, não estão esses genes presentes em todas as células nucleadas humanas?

Parte da resposta a essas questões reside no fato de que, apesar de todas as células nucleadas humanas possuírem duas cópias de cada cromossomo autossômico e uma ou duas cópias dos cromossomos sexuais, totalizando assim, todos os genes humanos, nossos cromossomos não são exatamente iguais.

Cada cromossomo humano é constituído por um número muito grande de bases nucleotídicas. Durante a divisão celular, o processo de "cópia" cromossômica, apesar de bastante fidedigno, não é completamente destituído de erros. Dessa maneira, pequenas alterações são acrescentadas de forma aleatória a cada processo de divisão celular. Grandes erros podem tornar a nova célula inviável, pequenos erros poderão, contudo, jamais ser notados. Fortuitamente, poderão ocorrer pequenas alterações em regiões codificantes para determinado gene. Se essas alterações não modificarem a estrutura proteica de forma importante (por exemplo, troca por um aminoácido semelhante estrutural ou funcionalmente), as funções dessa proteína poderão estar levemente alteradas, mas ainda compatíveis com a sobrevivência da célula. O acúmulo dessas pequenas variações através de muitas gerações poderia explicar variações interindividuais importantes em sistemas fisiológicos, ainda que todos os indivíduos, salvo raras exceções, possuam cópias de todos os genes do genoma humano.

Postula-se, assim, que a caracterização dessas variantes, na forma de marcadores moleculares, poderia ser utilizada na determinação do perfil de risco de um dado indivíduo em determinada população. Por essa lógica, um indivíduo que, em seu genoma, contivesse uma série de alterações genéticas codificantes para proteínas com função discretamente alterada teria um risco aumentado, ou maior proteção, ao desenvolvimento de determinada doença.

Apesar da aparente complexidade do problema e da atual ausência de marcadores moleculares capazes de predizer risco para essas doenças, um grande esforço e esperança existem quanto à perspectiva de utilização de informações advindas do Projeto Genoma Humano com aplicação à prevenção, ao diagnóstico e tratamento das doenças complexas[12].

Uma série desses "marcadores de risco molecular" já foi proposta e testada quanto à sua capacidade de predizer risco ou resposta a determinado tratamento. Tais marcadores moleculares são, como já descrito, variantes gênicas que codificam (traduzem) proteínas com atividade ligeiramente diferente da verificada no gene dito normal.

Conceitua-se toda variante gênica que tem frequência populacional maior do que 1% como um polimorfismo gênico. Polimorfismos gênicos não são novidade na medicina. Desde há muito se identificam polimorfismos nos grupos sanguíneos ou em proteínas do metabolismo secundário, por exemplo. Ainda, a existência de variação gênica entre diferentes pessoas ou populações é, em si, a essência da variabilidade humana e, por que não dizer, de todos os seres vivos.

Esse novo cenário irá representar um novo paradigma para a medicina. Apesar do crescente aumento no uso de tecnologias de imagem e intervenção cada vez mais avançadas, ainda combatemos, na maior parte das vezes, as consequências de um processo já instalado. Ainda, raramente sabemos qual o defeito, ou desbalanço, molecular gerador do problema. Dessa forma, nosso arsenal terapêutico não é individualizado e, consequentemente, torna-se menos eficiente. Com a identificação de fatores de suscetibilidade genéticos, seremos capazes de melhor desenhar um plano terapêutico para pacientes com a doença já instalada, introduzindo de maneira prática o conceito de farmacogenética, ou a utilização mais específica e individualizada de medicamentos. Ainda, poderemos pela determinação de um perfil de risco mais específico propor medidas de prevenção primária mais eficazes e custo-efetivas.

Muitos trabalhos com esse objetivo vêm sendo realizados nos últimos anos. O uso dos desenhos de análise associativa tem proporcionado um grande avanço nesse sentido, e uma série de marcadores moleculares de risco já foi proposta. Ainda assim, pouco se avançou no conhecimento desses marcadores e de suas aplicações clínicas. Em razão do pequeno risco relativo que estes adicionam ao quadro geral, seu estudo se torna tecnicamente difícil, e a determinação de seu uso clínico, dificilmente avaliável. Atualmente, nenhum dos marcadores de risco moleculares propostos para doença cardiovascular, excetuando-se aqueles ligados ao desenvolvimento de doenças monogênicas, tem uso clínico comprovado.

Considerações finais

Quais são os objetivos do estudo genético de indivíduos? Existe um grande interesse da comunidade médica, e também muita preocupação da imprensa leiga, sobre os potenciais benefícios e malefícios do rastreamento genético, da terapia gênica e até mesmo da possibilidade de clonagem de indivíduos. A utilização atual de testes genéticos em doenças cardíacas se encontra ainda em seus primórdios, sendo importante para as ocasiões em que se suspeita de doença monogênica como as aqui exemplificadas.

Ainda assim, parece cada vez mais provável que durante a próxima década mudanças importantes ocorrerão na forma como avaliamos e tratamos nossos pacientes. Em particular, cardiologistas e clínicos gerais terão a oportunidade de utilizar uma série de novos testes para predizer o aparecimento futuro de eventos cardiovasculares em pacientes ainda livres de doença. Poderão ter o poder de explorar qual a melhor modalidade terapêutica para determinado paciente com base em sua constituição genética e serão capazes de orientar de forma mais específica medidas de prevenção para familiares de pessoas já afetadas pela doença.

A utilização dessas novas ferramentas não deve ser entendida como evento isolado, mas sim como parte de um processo diagnóstico que envolve não apenas o cardiologista, mas geneticistas, o laboratório clínico e outros profissionais envolvidos no cuidado de pacientes e familiares.

Referências bibliográficas

1. Mensah GA. Eliminating disparities in cardiovascular health: six strategic imperatives and a framework for action. Circulation. 2005; 111(10):1332-6.
2. Gioli-Pereira L, Pereira AC, Mesquita SM, Lopes AA, Krieger JE. PCR screening for 22q11.2 microdeletion: development of a new cost-effective diagnostic tool. Clin Chim Acta. 2006; 369(1):78-81.
3. Gleason TG. Heritable disorders predisposing to aortic dissection. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2005; 17(3):274-81.
4. O'Loughlin J, Lauzon B, Paradis G, Hanley J, Levy E, Delvin E, et al. Usefulness of the American Academy of Pediatrics recommendations for identifying youths with hypercholesterolemia. Pediatrics. 2004; 113(6):1723-7.
5. Scheuner MT, Yoon PW, Khoury MJ. Contribution of Mendelian disorders to common chronic disease: opportunities for recognition, intervention, and prevention. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2004; 125(1):50-65.
6. Corrado D, Basso C, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: current diagnostic and management strategies. Cardiol Rev. 2001; 9(5):259-65.
7. Devlin AM, Ostman-Smith I. Diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy and screening for the phenotype suggestive of gene carriage in familial disease: a simple echocardiographic procedure. J Med Screen. 2000; 7(2):82-90.
8. Keller DI, Carrier L, Schwartz K. Genetics of familial cardiomyopathies and arrhythmias. Swiss Med Wkly. 2002; 132(29-30):401-7.
9. Smith JD, Topol EJ. Identification of atherosclerosis-modifying genes: pathogenic insights and therapeutic potential. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2006; 4(5):703-9.
10. Flaa A, Kjeldsen SE. Are all the hypertensives made equal? Herz. 2006; 31(4):323-30.
11. Hayman LL, Hughes S. Preventing cardiovascular disease: family matters. J Cardiovasc Nurs. 2005; 20(1):71-2.
12. Shah R, Darne B, Atar D, Abadie E, Adams KF, Zannad F. Pharmacogenomics in cardiovascular clinical trials. Fundam Clin Pharmacol. 2004; 18(6):705-8.
13. Hunter AGW. Down syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE. Management of genetic syndromes. New York: Wiley-Liss; 2001. p. 103-29.
14. Jones KL. Smith's recognizable patterns of human malformation. 5th ed. Philadelphia: W. B. Sauders; 1997.
15. Schinzel A. Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man. Berlin: Walter de Gruyter; 2001.
16. Strachan T, Read AP. Human molecular genetics. New York: Bios Scientific Publishers; 1996.

Doenças Respiratórias

Editor:
Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho,
Gustavo Faibischew Prado

1 Anatomia e Fisiologia do Sistema Respiratório

Frederico Leon Arrabal Fernandes
João Marcos Salge

SUMÁRIO

Introdução

O pulmão é o órgão responsável pela troca gasosa. O aporte de oxigênio (O_2) e a retirada de gás carbônico (CO_2) do sangue são suas funções principais. Também participa do equilíbrio ácido-base por meio da ventilação e da depuração de CO_2.

Para o seu funcionamento adequado, é necessário o acoplamento dos mecanismos de ventilação, perfusão e difusão dos gases, ou seja, o ar deve entrar e sair de forma cíclica, enquanto o pulmão recebe o sangue não oxigenado. As áreas ventiladas devem ser as mesmas que estão perfundidas.

Ao final da inspiração, os tecidos pulmonares representam apenas 10% do seu volume total, sendo o restante ar e sangue. A pequena massa de tecido é responsável por conduzir de 5 até 120 litros de ar por minuto para dentro e para fora de uma superfície com área semelhante a de uma quadra de tênis, manter o ar em contato, porém separado, do sangue e se defender de agressores do meio externo.

Esses processos são possíveis apenas por conta da estrutura complexa e especializada do pulmão e das vias aéreas. Neste capítulo, serão discutidos os aspectos anatômicos, morfológicos e funcionais do sistema respiratório[1].

Estrutura

Os principais componentes do sistema respiratório são a caixa torácica, as vias aéreas e o interstício pulmonar.

Caixa torácica

A caixa torácica é parte indispensável do sistema respiratório, tendo função de manter o pulmão aberto e patente. O arcabouço costal, que inclui coluna, costelas e esterno, serve como armação onde se inserem os músculos respiratórios, que são responsáveis pela inspiração e pela expiração ativa.

O diafragma limita a caixa torácica na extremidade caudal, sendo o principal músculo inspiratório. Os músculos serráteis posteriores, intercostais internos e esternocleidomastóideo também funcionam como músculos inspiratórios. Os intercostais externos e a musculatura da parede abdominal são os principais músculos expiratórios.

A contração ativa do diafragma e a musculatura inspiratória geram aumento de volume torácico e a redução da pressão a valores subatmosféricos, que força a entrada de ar para os pulmões. A expiração é geralmente um processo passivo, dependendo sobretudo das forças de recolhimento elástico do sistema respiratório. No entanto, em situações de aumento da ventilação, pode se tornar um processo ativo, com o uso da musculatura expiratória[2].

Anatomia macroscópica dos pulmões e pleura

Os pulmões se localizam dentro da caixa torácica, ocupando a maior parte do seu volume. Ficam dentro de duas cavidades pleurais, compostas de pleura parietal e visceral. A primeira cobre internamente a caixa torácica e a última reveste os pulmões. Entre os folhetos pleurais existe uma mínima quantidade de líquido pleural (aproximadamente 15 mL) composto sobretudo de ultrafiltra-

do de plasma. As pleuras e o espaço pleural facilitam a movimentação dos pulmões durante a movimentação respiratória, funcionando também como interface para a transmissão das pressões geradas pela musculatura inspiratória para o parênquima pulmonar[3]. A estabilidade dos pulmões dentro do tórax é conferida pelo hilo pulmonar, por onde penetram os vasos e brônquios.

Cada pulmão se divide em lobos: o pulmão direito possui três lobos (superior, inferior e médio) e o esquerdo, dois lobos (superior e inferior). Cada lobo se divide anatomicamente em segmentos (Figura 1).

O pulmão compreende, em sua estrutura, as vias aéreas e o interstício. As vias aéreas são responsáveis pela condução do ar e trocas gasosas. O interstício pulmonar oferece sustentação e mantém a integridade estrutural do órgão, além de conter o leito vascular[1].

Vias aéreas

A via aérea pulmonar se origina da traqueia, estrutura localizada no mediastino, que se divide de forma dicotômica formando os brônquios principais (direito e esquerdo). Os brônquios, então, se dividem progressivamente em brônquios secundários, bronquíolos, ductos alveolares e alvéolos. A árvore brônquica apresenta aproximadamente 25 divisões dicotômicas até chegar aos alvéolos, tendo cada ramo cerca de dois terços do diâmetro do ramo anterior. Assim, a área total de secção transversal das vias aéreas aumenta exponencialmente com as divisões. Da traqueia até por volta da 15ª divisão, no bronquíolo terminal, não ocorrem as trocas gasosas, sendo esta parte da árvore brônquica chamada via aérea de condução. Essa porção da via aérea tem como função adicional manter o ar inspirado úmido, aquecido e livre de partículas e microrganismos[4] (Figura 2).

A parede da via aérea consiste da mucosa e submucosa. Ao longo do trajeto da via aérea, as características

Figura 1. Anatomia e segmentação brônquica. O pulmão direito se divide em três lobos – superior (segmentos 1 a 3), médio (segmentos 4 e 5) e inferior (segmentos 6 a 10). O pulmão esquerdo tem dois lobos – superior (segmentos 1 a 5) e inferior (segmentos 6 a 10). Adaptada de *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. 3.ed. 1998.

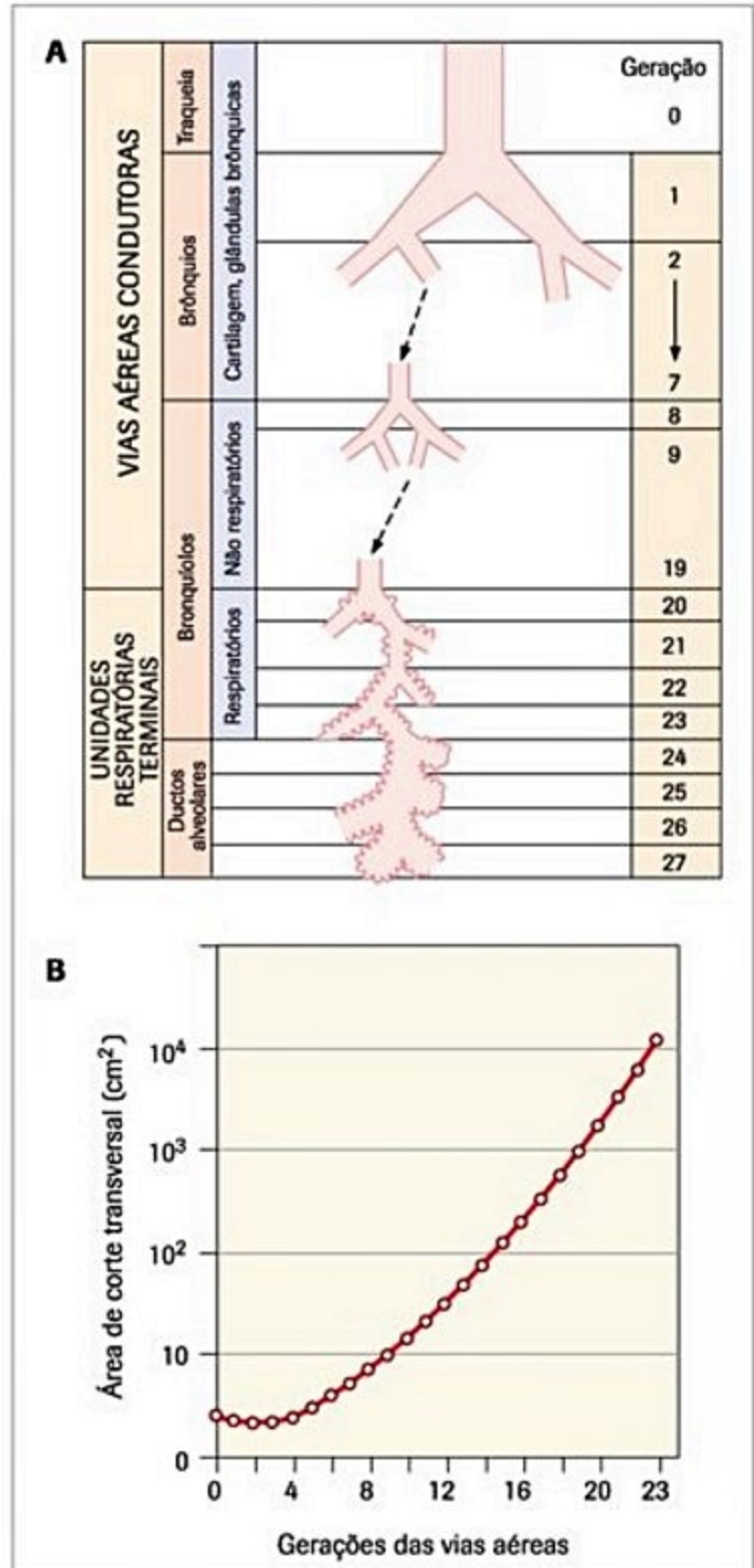



Figura 2. Dicotomização brônquica e ramificação das vias aéreas (A) e seu efeito na área de corte transversal (B). Adaptado de Weibel ER. *Morphometry of the human lung*. Berlim, Springer-Verlag, 1963.

da parede vão se modificando para melhor se adaptar à sua função. Na via aérea proximal, predomina o epitélio de revestimento pseudoestratificado ciliado, grande número de glândulas mucosas e cartilagem. Na via aérea distal, o epitélio se torna mais delgado, com progressivamente menos glândulas e a cartilagem desaparece. Os bronquíolos sem cartilagem ficam abertos por tração radial dos alvéolos. A musculatura lisa brônquica também se torna mais escassa ao longo da via aérea, sempre se arranjando de forma helicoidal[5] (Figura 3).

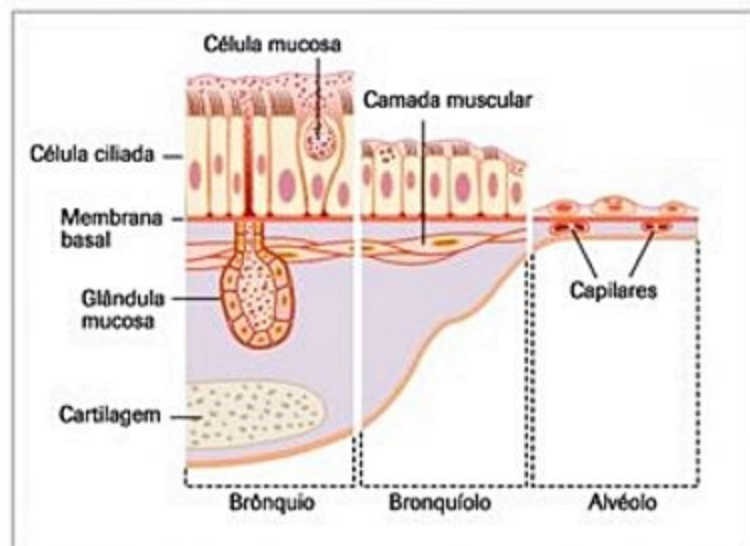
A partir da próxima dicotomização, surgem ductos alveolares dentro dos bronquíolos respiratórios com capacidade para realizar troca gasosa. As divisões subsequentes são sacos alveolares e alvéolos.

Ácino pulmonar (lóbulo pulmonar secundário)

A unidade estrutural e funcional responsável pelas trocas gasosas é denominada ácino pulmonar. Compreende vários sacos alveolares e é definida como a porção de parênquima distal a um bronquíolo terminal.

No centro de cada ácino existe um ramo bronquiolar e um ramo da artéria pulmonar, com sangue não oxigenado proveniente da circulação sistêmica. O sangue circula pelos capilares dentro do interstício de tecido conjuntivo, em grande proximidade com a parede alveolar, formada por pneumócitos. Na periferia dos ácinos existem as vênulas, que conduzem o sangue oxigenado para o coração esquerdo, e os capilares linfáticos.

Barreira alveolocapilar

A membrana celular do pneumócito I, sua delgada camada de citoplasma e a membrana basal envolvem o capilar, em íntimo contato com o seu endotélio, sendo estas as barreiras entre o sangue e o ar no interior dos alvéolos. A parede do alvéolo também possui pneumócitos II que funcionam como células de reposição (são capazes de se diferenciar em pneumócitos I) e produtoras de surfactante[6].

Ventilação

Volumes e capacidades pulmonares

A entrada e a saída cíclica de ar dos pulmões depende da capacidade do diafragma e da musculatura inspiratória em gerar pressão negativa no compartimento torácico, e do recolhimento elástico e da musculatura expiratória em gerar pressão subatmosférica. A ventilação resulta de movimentos de aumento e redução do volume torácico, que correspondem a inspiração e expiração. O ar que entra, sai e permanece nos pulmões é dividido, na prática clínica, em 4 volumes que podem ser combinados e gerar 4 capacidades de interesse[7].

O volume corrente (VT) é o ar inspirado e expirado normalmente em uma respiração tranquila. O volume de ar que sobra no pulmão após uma expiração total é chamado de volume residual (VR). O volume de reserva expiratório (VRE) é a quantidade de ar expirado do VT até o volume residual e o volume de reserva inspiratório (VRI) é o volume de ar inspirado a partir da inspiração do VT até a inspiração máxima.

A capacidade pulmonar total (CPT) é todo o volume de ar que o pulmão acomoda depois de uma inspiração máxima. É, portanto, a soma de todos os volumes pulmonares. A capacidade vital (CV) é a soma de VRI, VC e VRE e representa o volume de ar exalado partindo-se de uma inspiração máxima até o volume residual. É a quantidade máxima de ar que entra ou sai dos pulmões.

O equilíbrio entre as forças de expansão do tórax e de retração do pulmão determina que, no repouso, uma quantidade de ar fique retida nos pulmões. A quantidade de ar dentro dos pulmões no repouso é a capacidade residual funcional (CRF). Parte da CRF pode ser expirada voluntariamente, e parte não. A CRF pode ser decomposta, portanto, em VR e VRE. Capacidade inspiratória (CI) é todo o ar inspirado desde a CRF até a CPT (Figura 4).

Figura 3. Características morfológicas das vias aéreas desde os brônquios até os alvéolos. Ao longo de seu trajeto, o epitélio se torna mais fino e as estruturas musculares e cartilagem desaparecem.
Adaptada de Leef AR e Schumaker PJ, 1996.

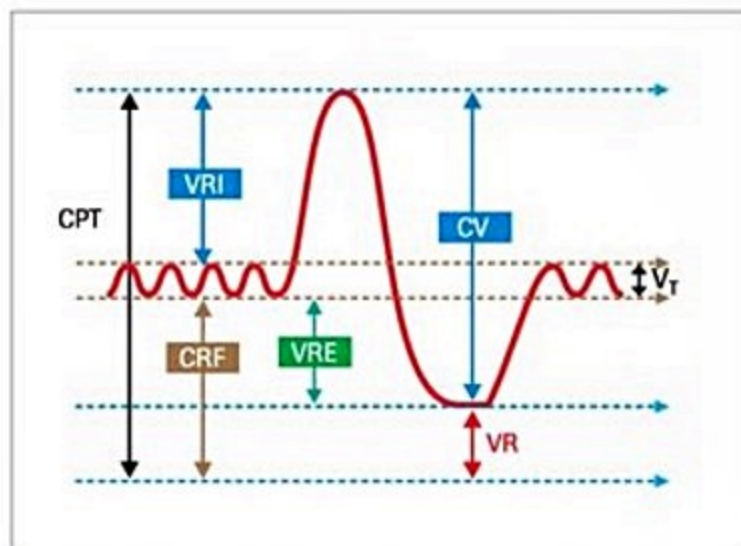



Figura 4. Representação dos volumes pulmonares. CPT: capacidade pulmonar total; CV: capacidade vital; CRF: capacidade residual funcional; V_T: volume corrente; VRI: volume de reserva inspiratório; VR: volume residual; VRE: volume de reserva expiratório.

Propriedades elásticas do pulmão e da caixa torácica

Os volumes pulmonares são determinados pelas forças elásticas pulmonares da caixa torácica e da força da musculatura inspiratória e expiratória.

Elasticidade é a propriedade da matéria de retornar a uma forma de repouso após ter sido deformada por uma força externa. O pulmão tem a tendência de colapsar em razão de suas propriedades elásticas e a tensão superficial dentro dos alvéolos. A caixa torácica tem um volume de repouso positivo. Quando se combinam as forças da caixa torácica e de recolhimento do pulmão, tem-se o ponto de equilíbrio do sistema respiratório, que corresponde à capacidade residual funcional.

As propriedades elásticas do pulmão e da caixa torácica variam de acordo com o volume. Quando em baixos volumes, próximo ao VR, a caixa torácica tende a se expandir, superando a força de recolhimento pulmonar. Em volumes mais altos, tanto a caixa quanto o pulmão tendem a esvaziar.

Para o ar entrar no pulmão a partir da CRF, é necessária a ativação da musculatura inspiratória, que transmite pressão negativa para o espaço pleural e cria um diferencial de pressão entre os alvéolos e a atmosfera, levando o ar para o sistema respiratório. A inspiração até a CPT requer maior trabalho muscular, tendo que vencer as forças elásticas pulmonares e da caixa torácica.

A expiração até a CRF pode ser passiva, dependendo apenas da capacidade de acomodação do sistema. Para expirar até o VR, é necessário ativar a musculatura expiratória. O volume residual é resultante da força da musculatura expiratória, das propriedades elásticas da caixa torácica e do volume de repouso e forças de recolhimento elástico do pulmão.

Assim sendo, além da força muscular aplicada para gerar as variações de volume torácico, existem outras duas forças: o recolhimento elástico do pulmão e as forças da caixa torácica. Para se entender o funcionamento do conjunto, é necessário analisar as suas partes.

O pulmão é um órgão distensível e, portanto, tem propriedades elásticas. Conforme aumenta o volume pulmonar, aumenta a pressão elástica (Pel), ou seja, a pressão exercida pelo pulmão sobre o gás contido em seu interior. Quanto maior o aumento de volume, maior a força necessária para sustentá-lo.

A pressão que permite a distensão do parênquima pulmonar é conhecida como pressão transpulmonar (Ptp) e corresponde à diferença de pressão alveolar (Palv) e do espaço pleural (Ppl). A pressão transpulmonar neutraliza a Pel, assim, as duas são iguais em módulo. Conforme o volume do pulmão varia, varia também a Ptp e a Pel, e essa variação pode ser representada em um gráfico (Figura 5).

A variação de volume em relação à variação de pressão necessária para acomodá-lo é denominada complacência. Pode ser observado que a complacência pulmonar varia, diminuindo conforme aumenta o seu volume.

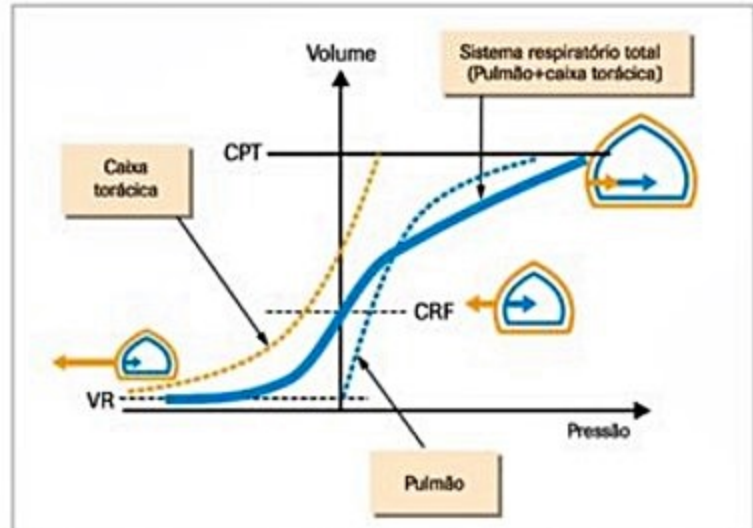



Figura 5. Representação gráfica das relações volume × pressão do pulmão e da caixa torácica. As setas mostram as tendências de pulmão e caixa torácica em encolher ou expandir à medida que o volume pulmonar varia.

A caixa torácica, que contém o pulmão, também possui propriedades elásticas. Diferente do pulmão, cuja tendência é sempre se recolher, ou seja, reduzir seu volume, a caixa torácica tem o comprimento de repouso maior que o comprimento mínimo. Assim, se ocorre redução de volume a partir do ponto de repouso, ela tende a se expandir, e se é distendida, a pressão é de retração. As variações de pressão e volume da caixa torácica também podem ser demonstradas em um gráfico (Figura 5). A pressão exercida na caixa torácica (Pct) equivale à diferença de pressão da sua face interna pela externa. Assim, é resultado da pressão pleural (Ppl) pela pressão atmosférica (Patm).

Se unidas, as curvas de pressão *versus* volume do pulmão e da caixa torácica constroem a curva do sistema respiratório (Figura 5). Para cada volume do sistema, há uma pressão resultante da somatória da Ptp + Pct.

Em volumes pulmonares próximos à CPT, tanto o pulmão quanto a caixa torácica exercem forças de retração, fazendo o sistema respiratório tender à diminuição de volume. Para manter altos volumes pulmonares, é necessário aplicar força pela musculatura inspiratória. No outro extremo, próximo ao VR, há pequena pressão de recolhimento do pulmão e grande pressão para expandir a caixa torácica. Na CRF, as pressões pulmonares e da caixa se anulam, demonstrando o motivo de ser esse o ponto de repouso do sistema respiratório. Sem a aplicação de força muscular e com a glote aberta, o sistema respiratório tende a se acomodar no volume da CRF[8].

Surfactante e tensão superficial

A tensão superficial do líquido dentro do alvéolo decorre da força de atração entre as moléculas na interface ar-líquido. Se a superfície alveolar fosse recoberta apenas por um filme de água, o colapso seria inevitável por conta da enorme força de atração. O surfactante, lipoproteína produzida pelos pneumócitos tipo II, age como deter-

gente, reduzindo a tensão superficial da interface ar-líquido na membrana alveolar.

Conforme o alvéolo varia de volume, a ação do surfactante também muda. Nos altos volumes pulmonares, o surfactante está mais espalhado pela superfície alveolar, tendo menos efeito, enquanto no alvéolo pouco insuflado, próximo ao volume residual, o surfactante fica mais concentrado, aumentando seu efeito sobre a tensão superficial. Essa diferença permite maior tensão superficial próximo à CPT, ajudando no esvaziamento passivo até a CRF, e menor tendência a colapso nos baixos volumes pulmonares[9].

Propriedades fluxo-resistivas do sistema respiratório

Além da pressão elástica, a musculatura respiratória deve vencer as pressões resistivas. Para existir fluxo através de um tubo, deve haver diferença de pressão entre as suas extremidades. O fluxo é diretamente proporcional a essa diferença de pressão e inversamente proporcional à resistência oferecida.

O movimento de entrada e saída de ar do pulmão gera atrito, uma forma de resistência à movimentação dos gases. A resistência das vias aéreas depende da viscosidade do ar, do seu comprimento e raio. O raio é o fator mais importante, pois pequenas variações podem se manifestar como grandes alterações na resistência. Essa resistência implica na necessidade da musculatura respiratória realizar trabalho para vencê-la.

Ao final da expiração, o sistema respiratório está em repouso, na CRF, que corresponde ao volume no qual a força de expansão da caixa torácica é igual em módulo à força de recolhimento elástico do pulmão. Não há fluxo, já que a pressão do alvéolo é igual à da atmosfera (Palv = Patm). Na ausência de outras forças, o sistema respiratório tenderia a permanecer neste volume. Para iniciar uma inspiração, a musculatura inspiratória se contrai, gerando aumento de volume da caixa torácica. A Ppl diminui e, consequentemente, há aumento do volume pulmonar, produzindo uma redução da Palv, gerando o gradiente de pressão (Patm > Palv) necessário para a entrada de ar.

A intensidade do esforço muscular deve ser suficiente para neutralizar as forças elásticas para distensão do parênquima pulmonar e da caixa torácica e, ao mesmo tempo, neutralizar as forças resistivas. Portanto, situações clínicas que produzam redução da complacência do pulmão ou da caixa torácica, ou ainda aumento da resistência das vias aéreas, resultam em aumento do trabalho da musculatura respiratória.

Ao fim da inspiração, a musculatura inspiratória relaxa. A Pel é maior nesta condição que na CRF, e a Ppl é "menos negativa", resultando em aumento da Palv acima da Patm e um gradiente pressórico para o fluxo expiratório[8].

Diferenças regionais de ventilação

A ventilação por unidade alveolar não é uniforme por todo o pulmão. O peso do pulmão sobre si mesmo, aliado a diferenças de pressão pleural (menor no ápice do que na base), faz os alvéolos do ápice ficarem mais distendidos que os da base, antes do início da inspiração. Assim, os alvéolos do ápice não têm capacidade para se distender tanto quanto os da base, reduzindo a quantidade de ar que podem acomodar. A ventilação do ápice é, portanto, menor do que na base.

O volume de ar respirado por minuto é o volume minuto e se divide em ar do espaço morto, ou seja, das vias aéreas de condução (que não participam de trocas gasosas) e o volume alveolar. O volume de ar dentro da via aérea de condução é chamado de volume de espaço morto (VD). A ventilação alveolar é o volume de ar que chega aos ácinos e participa das trocas gasosas.

Perfusão

O pulmão possui dupla circulação. A circulação brônquica tem origem na aorta e nas artérias intercostais. Sua função é nutrir os brônquios e bronquíolos. A circulação pulmonar recebe 100% do débito cardíaco do coração direito. As artérias pulmonares acompanham os brônquios se dicotomizando em paralelo às vias aéreas. Na periferia do parênquima pulmonar, os componentes arteriais formam uma rede capilar que percorre o interstício e envolve os alvéolos. A drenagem venosa é papel das 4 veias pulmonares que drenam para o átrio esquerdo.

O pulmão recebe todo o débito cardíaco do coração direito. Esse volume de sangue não oxigenado se distribui nos capilares pulmonares, onde entra em contato com a barreira alveolocapilar. Durante a passagem do sangue no capilar pulmonar, ocorre a difusão e a saturação da hemoglobina com oxigênio.

O sistema circulatório pulmonar é de baixa resistência; portanto, requer menor pressão de perfusão que a circulação sistêmica. A camada muscular das artérias pulmonares é pequena, e os vasos permitem maior dilatação que as artérias de outros órgãos.

A circulação pulmonar pode ser dividida, ao longo de seu trajeto, em duas partes: os vasos extra-alveolares e os intra-alveolares. Cada parte tem um comportamento frente às variações de volume do pulmão.

A pressão no sistema capilar pulmonar é menor do que na circulação sistêmica, determinada pela resistência vascular pulmonar. A resistência capilar pulmonar varia de acordo com o volume pulmonar em um comportamento de uma curva J. O pulmão esvaziado fecha os capilares extra-alveolares e o pulmão muito expandido fecha os capilares intra-alveolares. Assim sendo, a resistência é menor, facilitando o fluxo de sangue em volumes pulmonares intermediários (Figura 6). Essa característica é muito apropriada, garantindo que a menor resistência vascular pulmonar seja no volume próximo a CRF, de onde parte cada ventilação do volume corrente.

A resistência da circulação pulmonar também varia de acordo com o débito cardíaco. Em decorrência da distensão e do recrutamento de capilares, a resistência total é menor conforme o aumento do débito.

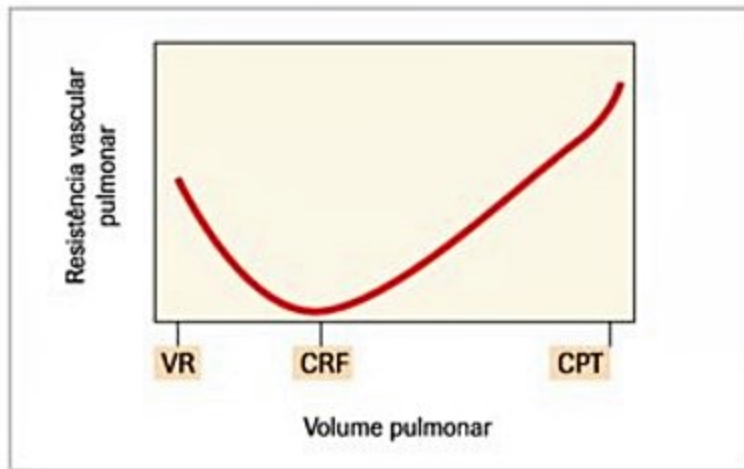



Figura 6. Resistência vascular pulmonar conforme variação do volume do órgão. O volume com menor resistência é próximo da capacidade residual funcional. Em volumes mais baixos, a resistência aumenta por influência dos vasos extra-alveolares. Em volumes maiores, os vasos alveolares contribuem com aumento da resistência.

Figura 7. Representação esquemática das zonas de West. Na zona I não existe fluxo, pois as pressões alveolares (P_{alv}) superam as pressões arteriais (P_a) e venosas (P_v). Na zona II, a P_{alv} é maior que a P_v, fazendo com que o fluxo sanguíneo dependa da ventilação. A maior parte do pulmão funciona na zona III, na qual o fluxo sanguíneo é independente das pressões alveolares.

Normalmente, o fluxo pulmonar é maior nas bases que nos ápices. Isso é determinado por uma série de razões. A primeira é o desvio do fluxo de sangue para as bases por força gravitacional. Além disso, no ápice, a pressão alveolar é maior que a pressão venosa e, em situações extremas, maior até que a pressão arterial, causando uma influência negativa no fluxo sanguíneo nas regiões mais apicais. De acordo com o tipo de influência que a ventilação exerce na perfusão, o pulmão se divide em três áreas, conhecidas como zonas de West.

A zona I de West é a região pulmonar em que a pressão alveolar supera a pressão arterial e venosa, impedindo o fluxo de sangue. É praticamente inexistente em pulmão normal. A zona II é encontrada no ápice e se caracteriza pela pressão alveolar maior que a pressão venosa e menor que a arterial. Isso faz o fluxo de sangue nessa região ser dependente da pressão alveolar e, portanto, da ventilação. Na zona III, presente na maior parte do pulmão, a pressão alveolar é menor que as pressões sanguíneas e não existe influência da ventilação sobre a circulação pulmonar (Figura 7)[10].

Fatores locais da ventilação também interferem na circulação pulmonar. Quando uma área do pulmão não é adequadamente ventilada, a hipóxia resultante causa constrição dos vasos pré-capilares. A vasoconstrição hipóxica diminui a perfusão de áreas ventiladas inadequadamente, mantendo boa relação entre ventilação e perfusão[11].

Relação ventilação/perfusão

Para que exista troca gasosa, a ventilação e a perfusão devem ser acopladas. Uma área perfundida deve ser ventilada na mesma proporção. Quando a ventilação e a perfusão são iguais, convenciona-se que a relação ventilação/perfusão é 1.

A relação ventilação/perfusão (V/Q) do pulmão como um todo é em torno de 0,8 e não é distribuída de forma homogênea pelo pulmão. A relação V/Q pode variar de zero (quando não existe ventilação para uma área perfundida) até o infinito (quando a perfusão é inexistente). Uma relação V/Q entre 0,8 e 1 numa unidade alveolar garante que a troca gasosa é eficiente.

No entanto, quando se considera o pulmão como um todo, é necessário garantir que as mesmas áreas perfundidas estejam ventiladas. Se ocorrer, por exemplo, ventilação apenas no pulmão direito com 4 L/min de ar e perfusão apenas no pulmão esquerdo com 4 L/min de sangue, o cálculo do V/Q para os dois pulmões é 1, mas como os dois processos estão desacoplados, não vai existir troca gasosa.

Relações mais baixas indicam pouca ventilação para muito sangue, e ocorre fisiologicamente na base ou em atelectasias e edemas; são áreas denominadas de shunt. Relações mais altas indicam pouca perfusão para áreas muito ventiladas; essas áreas se comportam como espaço morto, não participando adequadamente da troca gasosa. Tanto o shunt quanto o espaço morto diminuem a eficiência da troca gasosa. O ideal para o bom funcionamento do pulmão é o acoplamento entre a ventilação e a perfusão.

Quando existe fração grande do débito cardíaco passando do ventrículo direito para o coração esquerdo, sem ter contato com áreas ventiladas do pulmão, existe shunt e, como consequência, hipoxemia. Já áreas grandes de espaço morto aumentam o trabalho respiratório e levam a maior custo energético para equilibrar as pressões de CO_2. Em casos mais extremos, o excesso de espaço morto pode levar à retenção de gás carbônico.

Apesar de, na base do pulmão, a ventilação e a perfusão serem maiores do que no ápice, a perfusão é desproporcionalmente maior que a ventilação. Portanto, a relação entre a ventilação e a perfusão (ventilação/perfusão) é baixa, tendendo ao shunt. O contrário ocorre no ápice, ou seja, apesar da ventilação e da perfusão serem menores no ápice, a ventilação é proporcionalmente maior

que a perfusão. Portanto, a relação ventilação/perfusão é maior, tendendo ao espaço morto (Figura 8).

Difusão

Difusão é o processo passivo que permite a passagem dos gases pela barreira alveolocapilar. A difusão dos gases é diretamente proporcional à área de troca, à diferença de pressão dos gases do alvéolo para o capilar pulmonar e à solubilidade dos gases. É inversamente proporcional à espessura da membrana. Alguns fatores estruturais e funcionais relacionados aos pulmões e especificamente à membrana alveolocapilar são determinantes da eficiência com que ocorre a difusão.

A existência de diferença de concentração de um gás entre os compartimentos é pré-requisito para a ocorrência de difusão. Para um gás, pode-se exprimir sua concentração por meio da sua pressão parcial, que corresponde à pressão que aquele gás exerce em uma mistura gasosa. A pressão parcial do gás equivale à pressão total da mistura gasosa multiplicada pela concentração fracional daquele gás.

Aspectos estruturais da membrana alveolocapilar também desempenham papéis fundamentais. A área da membrana alveolocapilar é determinante na eficiência do processo de difusão, por representar a quantidade total de superfície disponível para a troca gasosa. A espessura da membrana é também importante, guardando uma relação inversa com o desempenho da difusão: quanto maior a espessura, menor o ritmo de transferência do gás.

A interação entre o gás e a membrana é crucial para a ocorrência de difusão. Para que exista passagem das moléculas do gás na vigência de um diferencial de pressão entre os compartimentos, é fundamental que a membrana seja permeável ao gás em questão, que deve, portanto, ser solúvel na matriz da membrana. Quanto maior a solubilidade, maior a eficiência da difusão para uma mesma diferença de pressão. O peso molecular do gás também tem importância, de modo que moléculas mais pesadas têm maior dificuldade para atravessar a barreira, dado seu componente inercial. Todos estes fatores estão expressos na Lei de Fick para a difusão, que estabelece a relação entre os fatores citados como determinantes do fluxo de gás entre os compartimentos (Figura 9).

No entanto, a Lei de Fick aplica-se apenas aos componentes de membrana relacionados à difusão. No sistema respiratório *in vivo*, há outros fatores, além da membrana alveolocapilar, que participam da determinação do transporte de gases. A pressão parcial de oxigênio no alvéolo e no plasma deveria se equilibrar rapidamente, no entanto, a hemoglobina funciona como um tampão, impedindo que a concentração de O_2 dissolvida no plasma suba rapidamente e mantenha o gradiente pressórico. Nesta condição, o transporte de O_2 é mais intenso.

Portanto, a presença da hemoglobina nos capilares pulmonares exerce influência no processo de difusão, de modo que quanto maior a quantidade de hemoglobina, maior sua capacidade em interagir com o O_2 e maior a taxa de difusão e vice-versa.

O processo de difusão para o O_2 depende, portanto, da ventilação alveolar, que gera as pressões parciais e as diferenças de pressão dos gases entre um lado e outro da membrana; das propriedades do gás e sua interação com a membrana; da área e espessura da membrana; e da hemoglobina funcionando como tampão de O_2.

O processo de difusão é muito rápido. O tempo de contato do sangue capilar com o alvéolo é de aproximadamente 0,75 segundos, e esse tempo permite a oxigenação completa do sangue. Mesmo quando situações de exercício ou de doença diminuem o tempo de passagem do sangue pelo capilar para 0,25 segundos, ainda é possível a troca gasosa adequada[12] (Figura 10).

Mecanismo de defesa pulmonar

O pulmão é um órgão de contato com o meio externo. A área de contato do pulmão com o ambiente é muito ampla, de aproximadamente 100 m², e separada do interior do órgão por uma pequena barreira de 1 mm de espessura. O ar inspirado contém agressores químicos e

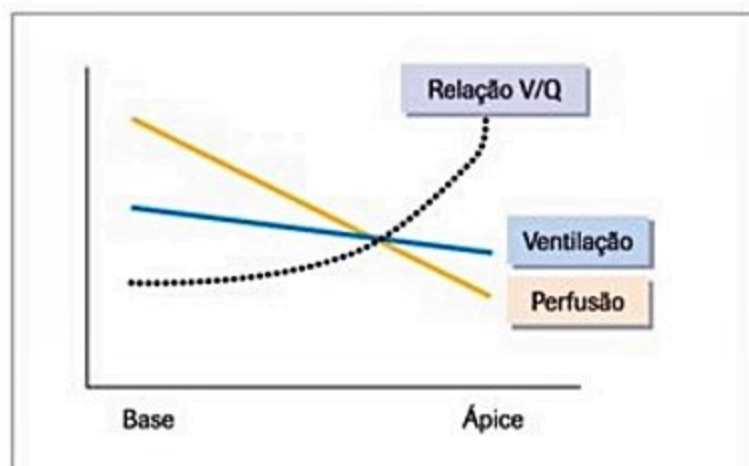



Figura 8. Ventilação, perfusão e sua relação ao longo do eixo crânio-craval do pulmão. Tanto a ventilação quanto a perfusão são maiores na base. No entanto, a relação ventilação/perfusão varia, sendo maior no ápice e menor na base.

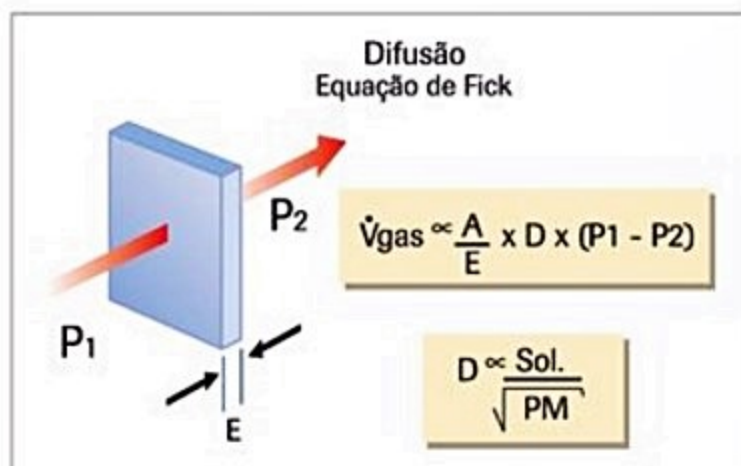



Figura 9. Esquematização do processo de difusão. Equação de Fick para a difusão.

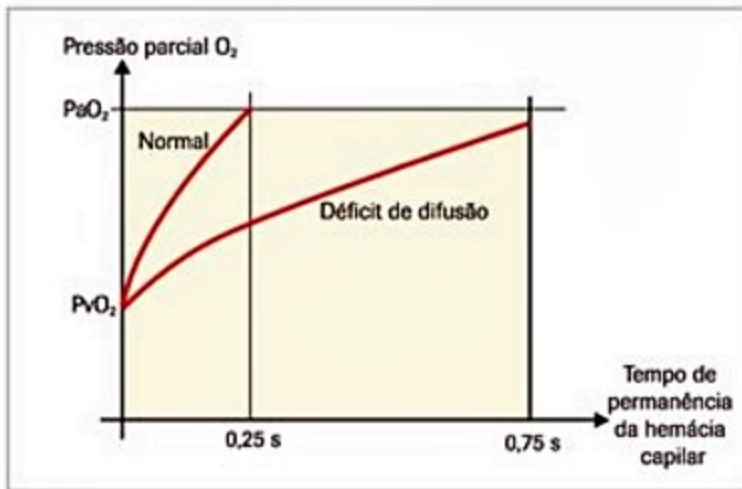



Figura 10. Equilíbrio das pressões de oxigênio entre compartimentos aéreo e sanguíneo durante o tempo de permanência da hemácia ao longo do capilar pulmonar. PaO_2: pressão alvolar de O_2; PvO_2: pressão parcial de O_2 na entrada do capilar pulmonar.

microbiológicos. Para manter seu funcionamento adequado, cabe ao pulmão se proteger desses agressores.

A primeira linha de defesa é mecânica e começa nas vias aéreas superiores, desde o filtro nasal, que age como barreira de grandes partículas e tem a função de aquecer e umidificar o ar inspirado, até a impactação inercial, que ocorre com material particulado nas bifurcações das carinas. O reflexo de tosse, o espirro e a broncoconstrição também são mecanismos que auxiliam na defesa contra agentes mecânicos e químicos.

As partículas menores acabam se sedimentando nas paredes brônquicas e são depuradas pelo aparelho mucociliar. Os cílios do epitélio são microtúbulos longitudinais com função contrátil. O batimento rítmico dos cílios transporta muco, restos celulares, líquidos e partículas até a grande via aérea e faringe, onde podem ser expectorados ou deglutidos. Na via aérea de condução, existem anticorpos do tipo IgA, que promovem a neutralização de toxinas e vírus e inibem a adesão e o crescimento de microrganismos.

Nos espaços aéreos alveolares, encontra-se a última linha de defesa no meio externo: os macrófagos alveolares. São células capazes de fagocitar e eliminar substâncias ou microrganismos que conseguiram chegar até essa região do sistema respiratório.

Considerações finais

Assim, com uma estrutura anatômica e um delicado equilíbrio fisiológico, é possível ao pulmão cumprir suas múltiplas funções no corpo humano. O conhecimento de sua estrutura e fisiologia é crucial para a abordagem das diversas doenças e condições às quais pode ser submetido[13].

Referências bibliográficas

1. Fishman A. Diagnóstico das doenças pulmonares. São Paulo: Manole, 1992.
2. De Troyer A, Estenne M. Functional anatomy of the respiratory muscles. Clin Chest Med. 1988;9(2):175-93.
3. Agostoni E. Mechanics of the pleural space. Physiol Rev 1972; 52(1):57-128.
4. Weibel ER, Gomez DM. Architecture of the human lung. Use of quantitative methods establishes fundamental relations between size and number of lung structures. Science. 1962;137:577-85.
5. Crystal RG, West JB, Barnes PJ. The lung: scientific foundations. New York: Raven, 1991.
6. Carvalho C. Fisiopatologia respiratória. São Paulo: Atheneu, 2005.
7. Leith DE, Mead J. Mechanisms determining residual volume of the lungs in normal subjects. J Appl Physiol. 1967;23(2):221-7.
8. Leff AS. Respiratory physiology. Philadelphia: WB Saunders, 1993.
9. Clements JA, Hustead RF, Johnson RP, Gribetz I. Pulmonary surface tension and alveolar stability. J Appl Physiol. 1961;16:444-50.
10. West J. Fisiopatologia pulmonar moderna. São Paulo: Manole, 1996.
11. Hughes JMB, Morrell NW. Pulmonary circulation: from basic mechanisms to clinical practice. London: Imperial College Press, 2001.
12. Jameson AG. Gaseous diffusion from alveoli into pulmonary arteries. J Appl Physiol. 1964;19:448-56.
13. Gibson GJ. Respiratory medicine. 3rd ed. London: Saunders, 2003.

2 Avaliação Clínica do Paciente com Doença Respiratória

Gustavo Faibischew Prado

SUMÁRIO

Introdução

A multiplicidade de causas para as queixas respiratórias e, de outro lado, a ampla variedade de sinais e sintomas observados nas afecções torácicas demandam um raciocínio bastante complexo e integrado a fim de se desvendarem os nexos que as unem em um mesmo cenário clínico e fisiopatológico. Reside aí o maior desafio da prática da medicina do tórax: colher a queixa do paciente – quase invariavelmente permeada de grande carga de subjetividade –, explorar dados de história médica, ambiental e ocupacional e decifrar os sinais clínicos e as alterações dos exames subsidiários de forma crítica e estruturada.

Descreveremos, a seguir, alguns passos investigativos desde a anamnese voltada ao contexto das doenças respiratórias até alguns dos exames subsidiários mais comumente solicitados nesse curso investigativo.

Anamnese direcionada para as doenças respiratórias

Pelo fato da pneumologia ser uma especialidade predominantemente ambulatorial, a presente discussão focará as práticas assistenciais habituais no consultório.

Descartando-se as situações em que a consulta médica se motiva por um encaminhamento de outro profissional em razão de achados anormais em resultados de exames – muitas vezes pedidos até como parte de uma rotina de avaliação geral ou pré-operatória – normalmente o que traz o paciente ao consultório é uma queixa específica (p. ex., tosse, dificuldade para respirar ou dor no peito) ou a preocupação com a impressão de piora de um estado mórbido já instalado (aumento da quantidade ou mudança do aspecto da expectoração, piora do cansaço aos esforços, entre outros). Saber colher fielmente essa queixa em sua qualidade, intensidade e duração de forma concisa, não se rendendo às tantas digressões comuns nesse momento de angústia do paciente, sem todavia tolher-lhe a capacidade de se expressar à sua forma e com as suas palavras, pode permitir uma real (ou o mais próximo que se pode chegar disso) tradução de termos muitas vezes vagos como cansaço, falta de ar, fôlego curto em uma informações úteis ao processo investigativo.

Histórico geral do paciente

A identificação da queixa principal do paciente e a caracterização temporal de sua instalação e evolução até o momento da consulta é o primeiro passo. Devemos, então, estender a abordagem semiológica para a exploração de outros dados da história clínica do paciente, indagando-lhe eventuais antecedentes mórbidos (clínicos e cirúrgicos), medicamentos em uso presente ou pregresso, alergias e infecções dignas de nota. Cabe perguntar sobre a ocorrência de sintomas semelhantes em pessoas do convívio diário (domiciliar ou laboral), sondar as condições de saúde de parentes próximos e buscar o traço de eventual aspecto familiar na queixa em pauta.

A seguir, sugere-se perguntar de forma sistemática ao paciente sobre as queixas respiratórias mais comuns (tosse, falta de ar, escarro, chiado no peito, dor torácica etc.), os fatores ou as condições desencadeadoras e possíveis fatores de alívio (medicamento, repouso, mudança de posição etc.) e a distribuição circadiana e sazonal dos sintomas.

Não podemos descartar as perguntas sobre condições clínicas não necessariamente consequentes de uma doença pulmonar, mas muitas vezes relacionadas às queixas respiratórias, como piora do cansaço aos esforços e inchaço dos membros inferiores (dirigindo a investigação para insuficiência cardíaca), dores ou deformidades articulares (pela associação frequente de doenças do tecido conectivo com algumas afecções pulmonares), queixas gastroesofágicas (lembrando a doença do refluxo gastroesofágico como frequente desencadeadora ou agravante de tosse), alterações dermatológicas e queixas relativas às vias aéreas superiores, entre outras.

Exposições ambientais e antecedentes ocupacionais

Das exposições ambientais e ocupacionais relevantes na elaboração da anamnese respiratória, destacam-se sobre todas as demais o tabagismo e a exposição à poluição tabágica ambiental (PTA). O tabagismo e a exposição passiva à PTA estão relacionados a inúmeros processos mórbidos de expressão clínica respiratória, como doenças cardiovasculares, neoplasias de cabeça e pescoço, neoplasias pulmonares, doenças pulmonares obstrutivas (doença pulmonar obstrutiva crônica e exacerbações de sintomas em pacientes asmáticos), doenças pulmonares intersticiais (bronquiolite respiratória associada à doença intersticial pulmonar, pneumonite intersticial descamativa, histiocitose de células de Langerhans, pneumonia eosinofílica), maior risco de infecções (virais, bacterianas e micobacterianas), sintomas irritativos das vias aéreas superiores, entre outras. Nesse cenário, o registro da idade de iniciação, idade de cessação (no caso de ex-tabagistas) e a quantificação da carga tabágica (produto do consumo diário de cigarros pelo número de anos desse consumo, dividido por 20, que é o conteúdo de cigarros em um maço) expressa em "anos-maços" são informações que não apenas caracterizam o consumo cumulativo de tabaco ao longo da vida, como se correlacionam linearmente com diversos desfechos mórbidos.

A pesquisa dos antecedentes profissionais, com atenção à atividade exercida, ao ambiente e aos materiais de trabalho, ao uso de equipamentos de proteção individual e à cronologia do histórico ocupacional, é fundamental para se estabelecer um nexo causal entre os achados clínicos e de exames subsidiários com a exposição específica. O tempo total (em meses ou anos) de exposição, a jornada de trabalho (para se quantificar a carga da exposição a inalantes, sobretudo poeiras inorgânicas e fibras) e o tempo entre a exposição e o início dos sintomas (latência) são informações relevantes na suspeição de algumas doenças respiratórias ocupacionais e de neoplasias associadas a exposições a partículas específicas, como é o caso do mesotelioma maligno de pleura, que pode se desenvolver mais de 30 anos após a exposição ao asbesto, um silicato hidratado utilizado na indústria de fibrocimento, autopeças e no isolamento térmico de encanamentos, tubulações e fornos industriais[1]. Ainda quanto às exposições ocupacionais associadas ao desenvolvimento de neoplasias pulmonares, destacam-se as exposições a hidrocarbonetos policíclicos aromáticos em aplicadores de asfalto e trabalhadores expostos aos produtos da exaustão da queima de diesel (caminhoneiros, usuários de maquinários movidos a diesel), trabalhadores de indústria de borracha, trabalhadores de fundições de ferro e aço, manipulação de cromo hexavalente (mineração de cromo, fabricação de pigmentos, cromagem de artefatos metálicos por galvanização), entre outras[2].

Exposições a determinados agentes químicos (derivados da amônia) e enzimáticos (lipases) presentes em produtos domissanitários e aos isocianatos (presentes em tintas, vernizes e utilizados nos processos de produção de poliuretano e alguns plásticos), assim como atividades ligadas a cuidados de animais (clínicas veterinárias, petshops e biotérios), beneficiamento de crustáceos para indústria alimentícia, manipulação de farináceos (proteínas dos grãos e enzimas amilolíticas utilizadas como melhoradores de farinha) na atividade de panificação estão fortemente relacionadas à asma ocupacional[3]; inalação de solventes orgânicos pode desencadear doença de pequenas vias aéreas; exposição a antígenos de fungos termoacidófilos durante a manipulação de forragens vegetais armazenadas pelo método de silagem (armazenamento de gramíneas e grãos em fardos compactados e bioprocessados por bactérias lactofermentadoras) e a uma miríade de poeiras orgânicas de origem animal e microbiana durante cuidados em criações de aves estão associados ao desenvolvimento de pneumonias intersticiais (principalmente a pneumonite de hipersensibilidade); perfuração de poços, "jateamento de areia", explosões em pedreiras, corte, acabamento e lapidação de granito, ardósia e quartzo, entre outras atividades, estão associadas ao desenvolvimento de silicose[4]; mineração de carvão está associada à pneumoconiose dos mineradores de carvão; manipulação de ligas metálicas e materiais da indústria de microcomponentes relacionam-se ao desenvolvimento da beriliose, uma doença granulomatosa de hipersensibilidade ao berílio etc.

A indústria da hospitalidade, segmento da sociedade compreendido por hotéis, bares, restaurantes e clubes noturnos, sempre foi alvo de grande atenção pelo risco aumentado de doenças tabaco-relacionadas observado entre seus trabalhadores, expostos passivamente à PTA. A proibição do consumo de produtos fumígenos nesses ambientes por leis federais e estaduais vigentes no Brasil, principalmente a partir da década de 2000, visa reduzir os riscos de doenças cardiovasculares, respiratórias e neoplásicas entre os indivíduos (e, em especial, os trabalhadores) passivamente expostos à PTA.

Sintomas de doenças respiratórias

A semiologia respiratória, por sua vastidão, demandaria uma discussão bastante extensa, tanto da descrição dos sintomas mais comuns, como de cada sinal clínico e sua interpretação. Optamos, a seguir, por uma aborda-

gem sintética dos sintomas mais frequentes na prática ambulatorial da medicina do tórax.

Sintomas das vias aéreas superiores

Rinorreia, obstrução nasal, prurido nasal e espirros são sintomas típicos de portadores de rinite alérgica, que muitas vezes também têm asma, dada a grande associação entre as duas doenças. As rinossinusopatias inflamatórias são causas frequentes de tosse crônica, e devem sempre ser pesquisadas em pacientes com queixa de tosse, mesmo quando não acompanhada de exuberantes sintomas nasais obstrutivos, irritativos ou secretivos.

Epistaxe (sangramento nasal) também pode ser uma queixa de pacientes com sinusopatias, mas deve ser investigada em casos mais intensos ou recorrentes, pois pode sinalizar doenças mais graves, como a poliangiíte granulomatosa (anteriormente denominada granulomatose de Wegener) e tumores da nasofaringe.

Disfonia (rouquidão) pode ser um sintoma inocente e autolimitado de infecções virais das vias aéreas superiores, mas sua persistência pode sugerir neoplasias da laringe ou lesões infiltrativas mediastinais (neoplasias ou linfonodomegalias), especialmente na topografia da janela aortopulmonar (por ser trajeto do nervo laríngeo recorrente).

Dispneia

A dificuldade para respirar (dispneia, "cansaço", "perda do fôlego" e outros termos correlatos) pode surgir de vários processos fisiológicos (exercício extenuante, hiperventilação, riso prolongado), condições ambientais (frio ou calor excessivos, grande altitude) e fisiopatológicos (incompatibilidade entre a carga do esforço físico e a reserva de desempenho cardiovascular, pulmonar ou muscular, dor torácica, obstrução das vias aéreas, restrição mecânica à expansão pulmonar, entre outras). Pode também ser o principal sintoma de apresentação da síndrome do pânico, além de estar descrito, em variável frequência e intensidade, em outros transtornos do humor. De forma geral, excetuando-se as condições externas extremas, a dispneia deve sempre ser considerada um sintoma de doença. Seu aspecto multidimensional – físico, psíquico, emocional e cultural –, sua subjetividade intrínseca e indissociável e a abundância de descritores para caracterização conferem uma especial dificuldade em sua abordagem investigativa[5-7].

Seja do esforço aumentado para uma ventilação normal, da incapacidade do sistema respiratório (nervos eferentes, músculos, parede torácica, pulmão e vias aéreas) em atender o comando neural eferente ou da hiper-estimulação de vias aferentes (quimiorreceptores, barorreceptores etc.) surge o sintoma da dispneia.

Didaticamente, pode-se separar (apenas didaticamente, já que clinicamente não raro observam-se vários desses fenômenos de forma simultânea) os processos fisiopatológicos principais da dispneia nos seguintes[8-9]:

- Aumento da demanda ventilatória, que pode ocorrer tanto em indivíduos normais como em portadores de doenças respiratórias e de outras etiologias (p. ex., acidose metabólica por insuficiência renal ou cetoacidose diabética, e anemia). Quando em indivíduos hígidos, a dispneia ao exercício e esforços suprausuais pode sinalizar descondicionamento.
- Anormalidades da musculatura respiratória. Nas doenças neuromusculares (autoimunes, degenerativas e tóxico-infecciosas), na caquexia por neoplasia e nas miopatias crônicas (miopatia do portador de doença pulmonar obstrutiva crônica [DPOC], miopatia por uso de corticosteroides, miopatia das doenças mitocondriais, disfunção diafragmática dos pacientes com polidermatomiosite, síndrome do pulmão encolhido relacionada ao lúpus).
- Anormalidades da parede torácica. Rigidez muscular por síndromes extrapiramidais, limitações mecânicas por deformidades torácicas e redução da expansibilidade pulmonar por cifose e escoliose (escoliose com angulação da coluna torácica maior que 100° normalmente cursa com dispneia aos esforços, enquanto angulações maiores que 120° costumam já se associar à dispneia em repouso) são causas muitas vezes subestimadas de dispneia.
- Alterações pleurais. Derrame pleural, espessamento da pleura (sobretudo do folheto visceral), pneumotórax, enfim, qualquer afecção pleural que limite a expansão pulmonar pode desencadear dispneia pela diminuição da complacência pulmonar.
- Aumento da impedância ventilatória. Doenças obstrutivas, como a asma e a DPOC, cursam com redução do calibre dos brônquios e, portanto, aumento da resistência das vias aéreas; doenças parenquimatosas difusas, como pneumonias intersticiais e fibrose pulmonar, por sua vez, aumentam a elastância do parênquima pulmonar. Em ambas as situações, o aumento da impedância ventilatória é percebido e o esforço é ajustado para preservar as demandas metabólicas.
- Anormalidades dos gases sanguíneos. A hipoxemia observada em grandes altitudes, por conta da baixa pressão parcial de oxigênio atmosférica, e em pacientes com doença cardíaca ou pulmonar avançada exemplifica esse grupo.

Uma observação importante: entre os pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), a fisiopatologia da dispneia, como a própria doença, é multifatorial –, pois concorrem a obstrução brônquica, a disfunção diafragmática da hiperinsuflação, a miopatia inflamatória e, nos estágios mais avançados, a destruição parenquimatosa com consequentes hipercapnia e hipoxemia.

A abordagem da dispneia depende, sobretudo, do contexto mórbido em que ela se encontra, ou seja, da presença de uma doença de base (cardíaca, pulmonar, neurológica, muscular, hematológica, metabólica etc.), dos sintomas aos quais se associa e dos demais achados relevantes do exame físico do paciente. Discutir uma rotina diagnóstica e terapêutica geral para a dispneia seria, pois, demasiadamente extenso, senão humanamente impossível.

No diagnóstico das doenças respiratórias, além de uma história clínica estruturada e coerente, o achado da dispneia deve ser corroborado por parâmetros clínicos, como a observação do uso de musculatura respiratória acessória, aumento da frequência respiratória (não necessariamente presente), alteração da amplitude ventilatória (aumento ou diminuição do volume corrente), ocorrência de cianose e alterações da ausculta pulmonar.

Tosse

Comumente descrita como um reflexo defensivo das vias aéreas com seu ruído característico, a tosse é uma manifestação muito comum em diversas doenças respiratórias e, muitas vezes, o sintoma único de algumas afecções não pulmonares, como as rinossinusopatias e a doença do refluxo gastroesofágico.

A definição fisiológica da tosse pode ser transcrita como "um ato motor ventilatório trifásico caracterizado por um esforço inspiratório inicial (fase inspiratória) seguido de um esforço expiratório, inicialmente contra uma glote fechada (fase compressiva) e, então, pela abertura da glote e rápido fluxo expiratório (fase expulsiva)"[10]. Clinicamente, aceitam-se ambas as definições. Em algumas diretrizes internacionais[11-13], conceitua-se a tosse como "uma manobra expulsiva forçada, comumente contra uma glote fechada, em que se produz um ruído característico".

Em relação ao tempo de instalação, a tosse é definida como aguda quando tem até 3 semanas de história; normalmente é causada por infecções virais das vias aéreas superiores e, salvo nas situações de pacientes com comorbidades significativas, costuma ter curso autolimitado. Sugere-se investigar sua etiologia com exames complementares na ocorrência de outros sintomas associados, como hemoptise, dor torácica, dispneia e perda ponderal.

Queixa de tosse instalada há mais de 8 semanas, período a partir do qual é definida como crônica, já demanda a investigação causal, desde uma anamnese detalhada até a realização de exames subsidiários, dos quais recomendamos:

- Radiografia simples de tórax.
- Espirometria.
- Teste de broncoprovocação, inespecífica nas situações em que a tosse crônica não tem causa aparente e a espirometria simples é normal.
- Baciloscopia e cultura para micobactérias nos casos de suspeita clínica, radiológica ou epidemiológica de tuberculose ou outras micobacterioses.
- Broncoscopia para os casos de suspeita de aspiração de corpo estranho, hemoptise, imagem de atelectasia à radiografia de tórax e tosse produtiva não esclarecida pelos métodos anteriores.
- Tomografia de tórax nos casos em que há achado radiológico ou broncoscópico que demande maior exploração.

A tosse subaguda, definida como aquela iniciada entre 3 a 8 semanas, abrange uma grande variedade de causas e considerável heterogeneidade de evoluções, visto que encerra tanto situações mórbidas muitas vezes agudas (como é o caso das tosses pós-virais e da síndrome de tosse secundária à doença rinossinusal, comumente chamada de gotejamento pós-nasal) como a apresentação inicial de muitas doenças crônicas.

Alguns dados na história[14] do paciente podem direcionar a investigação, como:

- Tabagismo: fumantes, mesmo sem critérios definidores de doença pulmonar obstrutiva crônica, têm mais tosse. A relação da intensidade da tosse com a carga e o status tabágico é dose-dependente[15].
- Instalação: o início repentino da tosse deve aumentar a suspeição de aspiração de corpo estranho.
- Relação com infecção: a tosse seca ou pouco produtiva que se segue a um episódio de infecção das vias aéreas superiores é frequentemente explicada pelo aumento transitório na sensibilidade do reflexo da tosse[16] e pela diminuição da depuração mucociliar que marcam a evolução final de uma infecção viral (tosse pós-infecciosa), mas pode ser a manifestação de um quadro – até então subclínico – de hiperresponsividade brônquica, apenas deflagrada pelo estímulo antigênico da infecção.
- Expectoração abundante: tosse francamente produtiva está mais frequentemente relacionada a causas primariamente pulmonares.
- Variação circadiana: asmáticos tendem a apresentar mais sintomas à noite e no início da manhã; pacientes com insuficiência cardíaca frequentemente têm piora da tosse e da dispneia quando se deitam e portadores de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) podem piorar ao decúbito.
- Relação com a alimentação: tosse imediatamente após a deglutição pode sugerir disfagia; crises de tosse pós-prandiais (a distensão gástrica diminui a continência do esfíncter esofágico inferior) sugerem doença do refluxo gastroesofágico[17]. Outra situação relacionada à exacerbação da tosse em portadores de DRGE, também explicada pela diminuição da competência do esfíncter esofágico inferior (nesse caso pela redução de sua compressão pelos pilares diafragmáticos), é a fonação. Até 90% dos pacientes com tosse secundária à DRGE relatam desencadeamento de crises ao falar ao telefone, rir ou cantar[18].
- Relação com medicamentos: a tosse como evento adverso do uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) já é conhecida desde meados da década de 1960, ocorrendo em aproximadamente 15 a 20% dos pacientes e iniciando-se comumente dias a semanas após o início do tratamento. Outras drogas relacionadas ao desencadeamento de tosse são os antagonistas de receptores de angiotensina (ainda que em menor frequência que os IECA), os betabloqueadores, a interferona e alguns antirretrovirais[12].
- Asma: contato com alérgenos inalatórios ou irritantes desencadeando crises de tosse pode sugerir asma, mesmo sem manifestação típica de sibilância e dispneia (variante tussígena da asma).

Pela frequência com que se apresenta como queixa principal (ou única) em pacientes ambulatoriais (nos Es-

tados Unidos já foi descrita como a causa mais comum de procura ao médico[19,20]), pela tão extensa variedade de diagnósticos a ela relacionados e pela complexidade de sua investigação, a tosse merece uma abordagem elucidativa estruturada e, não raro, interdisciplinar.

Hemoptise

Hemoptise, definida como expectoração de sangue advindo das vias aéreas inferiores ou do parênquima pulmonar[21], é normalmente sintoma de alarme associado a doenças de maior gravidade e, muitas vezes, uma situação de grande risco *per se* (7 a 30% de mortalidade), considerando que hemoptises maciças (maiores que 200 mL de sangramento em 24 horas) podem levar à insuficiência respiratória e ao choque hipovolêmico[22]. A potencial letalidade de um episódio de hemoptise depende fundamentalmente de sua causa, do volume do sangramento e da recorrência dos episódios.

É importante destacar, para efeito de terminologia e implicação investigativa, a diferença entre a hemoptise, a pseudo-hemoptise (sangue de origem oral, nasal ou faríngea) e a hematêmese (vômito com sangue).

Um estudo retrospectivo sobre mais de 200 casos admitidos por hemoptise em um hospital de Jerusalém[23] entre 1980 e 1995 apontou as seguintes causas mais frequentes: bronquiectasias (20%), neoplasias pulmonares (19%), bronquite (18%) e pneumonia (16%). Uma descrição das causas mais citadas na literatura é apresentada no Quadro 1.

A investigação da causa da hemoptise deve ser desencadeada desde o primeiro episódio. Sangramentos volumosos indicam internação, e hemoptises maciças com repercussão hemodinâmica ou desconforto respiratório demandam abordagem urgente, de preferência em regime de terapia intensiva.

Os exames iniciais na investigação da hemoptise devem ser:

- Análise do escarro (bacterioscopia por coloração de GRAM, cultura geral, pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes, cultura para micobactérias e, caso o paciente seja fumante e tenha mais de 40 anos, pesquisa de células neoplásicas)[22].
- A radiografia de tórax pode auxiliar na localização da lesão sangrante, mas chega a ter insucesso em 20 a 46% dos casos de hemoptise[25].
- A tomografia computadorizada de tórax acrescenta a possibilidade de estimar a extensão e localização anatômica do território pulmonar eventualmente acometido por hemorragia, de poder evidenciar mesmo pequenas neoplasias pulmonares e melhor avaliar lesões estruturais sabidamente de risco para sangramento, como cavidades e bronquiectasias. O uso do contraste agrega maior acurácia na identificação de anormalidades vasculares, como malformações arteriovenosas e aneurismas[24,26-29].
- A broncoscopia confere o benefício da localização do sangramento na segmentação brônquica, além de possibilitar coleta de material para diagnóstico (lavado brôn-

Quadro 1. Causas de hemoptise[21-23]

Infecciosas	Pneumonias bacterianas
	Abscessos pulmonares e pneumonias necrotizantes (anaeróbios, *Klebsiella* sp, *Staphylococcus* sp, *Legionella* sp)
	Micobactérias (principalmente *M. tuberculosis*)
	Fungos (principalmente *Aspergillus* spp)
	Doenças parasitárias (hidatidose, paragonimíase)
Neoplásicas	Carcinomas pulmonares
	Metástases pulmonares
	Adenoma brônquico
Vasculares	Infarto pulmonar (tromboembolismo)
	Fístula arteriobrônquica
	Malformação arteriovenosa
	Sequestro pulmonar
	Teleangiectasia brônquica (teleangiectasia hemorrágica hereditária, ou síndrome de Rendu-Osler-Weber)
	Estenose mitral
	Insuficiência cardíaca esquerda
	Vasculites: doença de Behçet, poliangiíte granulomatosa, poliangiíte microscópica
Hematológicas	Doença de Von Willebrand
	Hemofilia
	Trombocitopenia
	Disfunção plaquetária
	Coagulação intravascular disseminada
	Coagulopatia por falência hepática
Iatrogênicas	Anticoagulantes orais (intoxicação cumarínica)
	Trauma de aspiração traqueal
	Broncoscopia
	Biópsia transbrônquica
	Cateterização da artéria pulmonar
Doenças das vias aéreas e do parênquima pulmonar	Bronquiectasias
	Bronquite crônica
	Fibrose cística
	Broncolitíase
	Linfangioleiomiomatose
	Hemoptise catamenial (endometriose)
	Pneumoconioses
Outras	Aspiração de corpo estranho
	Trauma torácico
	Hemorragia alveolar (pneumonias virais e febres virais hemorrágicas, leptospirose, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Goodpasture)

quico ou broncoalveolar, biópsias endobrônquicas ou transbrônquicas) e procedimentos terapêuticos (hemostasia por instilação de epinefrina, bloqueio brônquico por cateter-balão, *laser* etc.)[21-23].

Hemoptises recorrentes e de origem não elucidada por meio da tomografia de tórax e da broncoscopia podem demandar a investigação do foco do sangramento por meio da angiografia da circulação arterial brônquica (arteriografia brônquica), procedimento radiodiagnóstico endovascular de referência para diagnóstico localizatório do sítio de sangramento, também com possibilidade de intervenção terapêutica direta por meio da embolização arterial. Sangramentos intermitentes e de pequenos volumes podem, ainda, ser passíveis de diagnóstico localizatório por meio da cintilografia com hemácias marcadas, ainda que sua pobre resolução espacial resulte em baixa precisão anatômica. A despeito da extensa investigação, cerca de 5 a 10% dos casos de hemoptise permanecem sem elucidação diagnóstica[21-23].

Exame físico direcionado às doenças respiratórias

Assim como o registro da história clínica, o exame físico também deve ser sistemático e estruturado, de maneira a colher um conjunto de informações o mais abrangente e preciso possível acerca do estado do paciente.

Alguns sinais gerais devem ser registrados, como a postura e o conforto do paciente, o padrão respiratório (frequência e amplitude, expansibilidade e simetria torácica, uso de musculatura acessória, tempo expiratório etc.), o nível de consciência e o estado de atenção, o estado nutricional, o aspecto das extremidades (ocorrência de cianose – presente em situações em que a concentração de hemoglobina reduzida é superior a 5 g/dL[30] –, baqueteamento digital ou deformidades articulares compatíveis com osteoartropatia hipertrófica), uso de suplementação de oxigênio (qual dispositivo, por qual via, e em que fluxo), uso de próteses etc.

Inspeção, palpação e percussão

A inspeção e a palpação devem se iniciar pela cabeça e pelo pescoço. Estase jugular favorece a hipótese de disfunção cardíaca direita, achado secundário em pacientes com pneumopatias avançadas (*cor pulmonale*) ou consequente de miocardiopatias de outras etiologias (sobretudo isquêmica e valvar).

O encontro de hiperemia conjuntival, que juntamente com rinorreia hialina e palidez da mucosa nasal, sugerem o diagnóstico de rinite alérgica. Desconforto à palpação e percussão malar, rinorreia purulenta e descarga de secreção mucopurulenta na orofaringe (sinal da vela) favorecem a hipótese diagnóstica de sinusite.

Alterações específicas da mucosa oral (hiperemia, úlceras e sinais de candidíase) têm significado especial no cenário das doenças crônicas e dos estados de imunocomprometimento (uso de imunossupressores, imunodepressão por efeito citotóxico e mieloablativo de quimioterápicos, imunodeficiências virais etc.).

A palpação das cadeias linfonodais cervicais, supra e infraclaviculares e axilares deve ser sistematicamente realizada e tem especial importância no caso de neoplasias[31].

Alterações da conformação do arcabouço torácico podem ser primárias (resultado de alterações do desenvolvimento embrionário das estruturas torácicas) ou secundárias (consequentes de doenças pulmonares ou desvios da curvatura da coluna, como a cifoescoliose)[32]. *Pectus escavatum*, uma depressão do esterno acompanhada de protrusão dos arcos costais anteriores é uma malformação que raramente (apenas em casos extremos) pode trazer repercussões funcionais. O *pectus carinatum*, a protrusão do esterno, pode ser uma deformidade congênita ou adquirida; neste último caso, pode ser o resultado da acomodação do arcabouço ósseo em pacientes com cardiomegalia secundária a cardiopatias congênitas, por exemplo. Outra situação que leva a um aumento do diâmetro anteroposterior do tórax (muitas vezes levando à dimensão próxima do diâmetro lateral, configurando o aspecto descrito como "tórax em barril") é a hiperinsuflação pulmonar dos pacientes com DPOC.

À percussão do tórax, algumas alterações devem chamar a atenção do examinador, por exemplo:

- Timpanismo pode sugerir hiperinsuflação pulmonar. Quando muito acentuado e assimétrico (principalmente se associado à protrusão dos espaços intercostais, desconforto respiratório e dor torácica) favorece a hipótese de um pneumotórax.
- Macicez pode ser consequente de derrames pleurais ou de consolidações do parênquima pulmonar; a diferenciação desses casos pode advir da palpação do frêmito toracovocal, presente ou aumentado nas consolidações pulmonares (tal qual a ausculta respiratória, aumentada) e ausente nos derrames pleurais.

Ausculta

As alterações da ausculta pulmonar podem ser originadas da interferência na transmissão ou da sobreposição de ruídos adventícios aos sons respiratórios normais (som claro pulmonar).

O aumento da amplitude e, de certa forma grosseiro, dos murmúrios vesiculares, chamado de ausculta brônquica ou som tubário, pode ser percebido quando se aproxima o estetoscópio da traqueia ou quando se ausculta uma região pulmonar em que há consolidação parenquimatosa circunjacente a um brônquio pérvio, como em uma pneumonia[33]. A abolição regional dos murmúrios vesiculares sugere pneumotórax extenso ou derrame pleural. O aumento regional da clareza da ausculta da voz falada ou sussurrada sugere consolidação parenquimatosa ou interposição de uma lâmina de líquido (derrame pleural), melhorando a condução do som[30].

Os ruídos adventícios, por sua vez, são descritos sob cinco principais denominações: crepitação, ronco, sibilo, grasnido (*squawk*) e o atrito pleural[33].

Crepitações são ruídos predominantemente inspiratórios, descontínuos ("não musicais e explosivos"[33] e de curta duração (< 20 ms); podem ser originados da abertura de pequenas vias aéreas e ácinos pulmonares colapsados. Quando protoinspiratórios, de baixa amplitude e desaparecimento após alguns movimentos ventilatórios de maior amplitude, são normalmente benignos. Os que exibem maior amplitude ("em velcro") e predominam na fase teleinspiratória costumam estar associados a doenças intersticiais pulmonares fibrosantes. A nomenclatura também contempla a caracterização das crepitações finas (normalmente teleinspiratórias, mais comumente basais e não alteradas pela tosse) e grossas (mais comumente protoinspiratórias e afetadas pela tosse); a primeira costuma ser flagrada em doenças intersticiais pulmonares e na insuficiência cardíaca, e em geral não está relacionada à presença de secreção nas vias aéreas; a última, por sua vez, pode ser ocasionada por colapso intermitente de pequenas vias aéreas ou descontinuidade do fluxo aéreo nesse território pela presença de secreção. Termos como "secos", "úmidos", "estertores crepitantes" e "estertores subcrepitantes" são de difícil caracterização objetiva e limitada correlação fisiopatológica e, portanto, desaconselhados[33].

Roncos são ruídos contínuos de duração maior que as crepitações (> 100 ms), de baixa frequência (< 300 Hz), mais rudes, audíveis na inspiração e na expiração, notavelmente alterados pela tosse, em geral originados de vias aéreas de grande e médio calibre e correspondem à passagem do ar por um brônquio com secreção (ruptura de filmes líquidos).

Sibilos são ruídos mais musicais, de frequência mais alta (de 100 a mais de 1.000 Hz), duração mais longa (> 80 ms), predominantemente expiratórios e correspondem à passagem do ar por um brônquio estreitado (constrito por espasmo da musculatura lisa peribrônquica, estreitado por edema ou inflamação na mucosa ou colapso parcial pela perda da sustentação axial). Seu achado normalmente se correlaciona com doenças de natureza obstrutiva (p. ex., asma e DPOC).

Os grasnidos são sons mistos compostos por um componente sibilante curto acompanhado ou precedido por crepitações. São característicos de algumas intersticiopatias e doenças de pequenas vias aéreas, e classicamente descritos na pneumonite de hipersensibilidade.

O atrito pleural é um ruído descontínuo (explosivo), normalmente bifásico (inspiratório e expiratório) mais audível nas porções basais e resulta de processos inflamatórios e infiltrativos pleurais, como os vistos nas serosites e nas neoplasias (primárias ou metastáticas) da pleura, quando não há acúmulo de derrame pleural (que separaria os folhetos da pleura e aboliria o atrito).

Exames subsidiários

Na investigação das doenças respiratórias, alguns exames complementares podem ser úteis, e devem ser solicitados conforme a suspeita clínica. Serão discutidos de forma mais pormenorizada ao longo dos próximos capítulos e seguem abaixo para efeito ilustrativo:

- Avaliação dos gases arteriais por meio da gasometria arterial ou da oximetria de pulso.
- Avaliação dos fluxos e volumes respiratórios por meio das provas de função pulmonar e, quando da suspeita de quadros de hiperresponsividade brônquica que não se confirmam à espirometria, das provas de broncoprovocação.
- Testes funcionais dinâmicos de esforço (teste cardiopulmonar de exercício [TCPE]).
- Avaliação radiológica do tórax com radiografia simples e, conforme a suspeita clínica específica, tomografia de tórax de alta resolução.
- Avaliação endoscópica das vias aéreas (laringotraqueobroncoscopia).
- Exames microbiológicos de secreções ou amostras de tecidos (pesquisas diretas, antigenemias, culturas etc.).
- Exames citopatológicos de fluidos, secreções e tecidos.
- Exames histopatológicos de tecidos das vias aéreas, parênquima pulmonar, pleura etc.
- Exames direcionados a causas não pulmonares de dispneia (eletroneuromiografia, eletrocardiografia, ecocardiografia, teste ergométrico, cintilografia de perfusão miocárdica etc.).

Referências bibliográficas

1. American Thoracic Society. Diagnosis and initial management of non-malignant diseases related to asbestos. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170(6):691-715.
2. Prado GF, Canzian M, Caruso RC. Câncer de pulmão e mesotelioma maligno de pleura. In: Santos UP (org.). Pneumologia ocupacional ilustrada: fotos e fatos, 1. ed. São Paulo: Atheneu; 2013. p. 131-40.
3. American Thoracic Society Statement. Occupational contribution to the burden of airway disease. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:787-97.
4. Driscoll T, Nelson DI, Steenland K, Leigh J, Concha-Barrientos M, Fingerhut M, et al. The global burden of non-malignant respiratory disease due to occupational airborne exposures. Am J Ind Med. 2005;48(6):432-45.
5. Biykem B, Mann DL. Shortness of breath. Circulation. 2003;108(2):e11-3.
6. Petersen S, Orth B, Ritz T. Awareness of breathing: the structure of language descriptors of respiratory sensations. Health Psychol. 2008;27(1):122-7.
7. Mahler DA, Harver A. Do you speak the language of dyspnea? Chest. 2000;117:928-9.
8. Pratter MR, Bartter T, Akers SM, Kass J. A clinical approach to chronic dyspnea. Clin Pulm Med. 2006;13(3):149-63.
9. American Thoracic Society. Dyspnea: mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159:321-40.
10. Fontana GA. Before we get started: what is a cough? Lung. 2008;186(Suppl 1):83-6.
11. Morice AH, Fontana GA, Belvisi MG, Birring SS, Chung KF, Dicpinigaitis PV, et al. ERS guidelines. Eur Respir J. 2007;29(1):256-76.
12. Morice AH, McGarvey L, Pavord I, on behalf of the British Thoracic Society Cough Guideline Group. BTS Guidelines: Recommendations for the management of cough in adults. Thorax. 2006;61(Suppl I):i1-i24.
13. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet LP, Braman SS, Brightling CE, et al. Diagnosis and management of cough. Chest. 2006;129(Suppl):1S-23S.
14. Janson C, Chinn S, Jarvis D, Burney P. Determinants of cough in young adults participating in the European Community Respiratory Health Survey. Eur Respir J. 2001;18:647-54.
15. Jansen DF, Schouten JP, Vonk JM, Rijcken B, Timens W, Kraan J, et al. Smoking and airway hyperresponsiveness especially in the presence of blood eosinophilia increase the risk to develop respiratory symptoms: a 25-year follow-up study in the general adult population. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160:259-64.
16. O'Connell F, Thomas VE, Studham JM, Pride NB, Fuller RW. Capsaicin cough sensitivity increases during upper respiratory infection. Respir Med. 1996;90:279-86.
17. Mittal RK, Balaban DH. The esophagogastric junction. N Engl J Med. 1997;336:924-32.
18. Everett CF, Morice AH. Clinical history in gastroesophageal cough. Respir Med. 2007;101(2):345-8.

19. Office of Population Censuses and Surveys, Morbidity Statistics from General Practice: 4th National Study 1991-1992. Series MB5 n. 3. London: Her Majesty's Stationery Office; 1995.
20. Schappert SM. Ambulatory care visits of physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 1995. Vital Health Stat 13. 1997;129:1-38.
21. Bidwell JL, Pachner RW. Hemoptysis: diagnosis and management. Am Fam Physician. 2005;72(7):1253-60.
22. Lordan JL, Gascoigne A, Corris PA. The pulmonary physician in critical care – Illustrative case 7: Assessment and management of massive haemoptysis. Thorax. 2003;58:814-9.
23. Hirshberg B, Biran I, Glazer M, Kramer MR. Hemoptysis: etiology, evaluation and outcome in a tertiary referral hospital. Chest. 1997;112:440-4.
24. Jean-Baptiste E. Clinical assessment and management of massive hemoptysis. Crit Care Med. 2000;28(5):1642-7.
25. Marshall TJ, Flower CD, Jackson JE. The role of radiology in the investigation and management of patients with haemoptysis. Clin Radiol. 1996;51:391-400.
26. McGuinness G, Beacher JR, Harkin TJ, Garay SM, Rom WN, Naidich DP, et al. Hemoptysis: prospective high-resolution CT/bronchoscopic correlation. Chest. 1994;105(1):155-62.
27. Ference BA, Shannon TM, White RI Jr, Zawin M, Burdge CM. Life-threatening pulmonary hemorrhage with pulmonary arteriovenous malformations and hereditary hemorrhagic telangiectasia. Chest. 1994;106:1387-90.
28. Haponik EF, Fein A, Chin R. Managing life-threatening hemoptysis: has anything really changed? Chest. 2000;118:1431-5.
29. Millar AB, Boothroyd AE, Edwards D, Hetzel MR. The role of computed tomography (CT) in the investigation of unexplained haemoptysis. Respir Med 1992; 86:39-44.
30. Lundsgaard C, van Slyke DD. Cyanosis. Medicine. 1923;2:1-76.
31. George RB, Payne DK. The respiratory history and physical examination. In: George RB, Light RW, Mathay MA, Mathay RA. Chest medicine: essentials of pulmonary and critical care medicine, 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 59-67.
32. Maitre B, Similowski T, Derenne J-P. Physical examination of the adult patient with respiratory diseases: inspection and palpation. Eur Respir J. 1995;8:1584-93.
33. Bohadana A, Izbicki G, Kraman SS. Fundamentals of lung auscultation. N Engl J Med. 2014;370:744-51.
34. Pasterkamp H, Kraman SS, Wodicka GR. Respiratory sounds: advances beyond the stethoscope. Am J Respir Crit Care Med. 1997;156:974-87.

3 Métodos Diagnósticos Funcionais em Doenças Respiratórias

João Marcos Salge
Frederico Leon Arrabal Fernandes
André Luis Pereira de Albuquerque

SUMÁRIO

Introdução

A realização da troca gasosa constitui a função primordial do sistema respiratório. Por meio desse processo fisiológico, é possível a manutenção de níveis adequados de oxigênio e gás carbônico no sangue arterial, aspecto fundamental para a homeostase. Não se trata de um mecanismo simples; a troca gasosa é o resultado final de uma série de processos que ocorrem de maneira harmônica e encadeada, incluindo a ventilação alveolar, a perfusão sanguínea dos capilares pulmonares e a difusão de gases através da membrana alvéolo-capilar. Vários são os elementos funcionais necessários para essas tarefas e que integram o sistema cardiorrespiratório: o arcabouço torácico (costelas, coluna vertebral, esterno, músculos torácicos), a musculatura respiratória (que exerce a função de bomba motora para a ventilação), as vias aéreas de condução (traqueia, brônquios e bronquíolos), os alvéolos, os vasos pulmonares e o coração. A realização de troca gasosa eficaz, em ritmo ajustado às demandas metabólicas do organismo nas diversas situações fisiológicas, pressupõe a integridade anatômica e funcional dos elementos componentes do sistema respiratório. Há, ainda, um sistema de controle que opera baseado na integração de informações aferentes (proprioceptivas, mecanoceptivas e químicas) e na geração de respostas efetoras (autonômica ou motora), exercendo a coordenação funcional dos diversos elementos envolvidos com a troca gasosa.

A presença de vários processos e componentes anatômicos envolvidos com a troca gasosa possibilita a existência de abordagens distintas para avaliação clínica da função respiratória, o que justifica a diversidade de testes de avaliação da função pulmonar disponíveis. O entendimento dos atributos fisiológicos de cada teste é fundamental na indicação do exame funcional mais adequado em cada cenário clínico. Pode-se, por exemplo, avaliar o produto final da troca gasosa, por meio da mensuração das concentrações arteriais de oxigênio e gás carbônico, como é feito na gasometria arterial. Essa estratégia é bastante utilizada no diagnóstico e gradação da insuficiência respiratória, que se caracteriza pela incapacidade do sistema respiratório em manter a troca gasosa em nível adequado. Nesse cenário, a gasometria arterial fornece informações importantes para apoio à decisão clínica sobre a introdução e ajuste de medidas terapêuticas, como oxigenoterapia ou suporte ventilatório. Entretanto, essa mesma estratégia não é eficaz para avaliação precoce de doenças crônicas, posto que a reserva funcional de que dispõe o sistema respiratório permitirá que a troca gasosa esteja preservada, ainda que já estejam em curso alterações estruturais decorrentes da doença.

A avaliação do estado funcional do sistema respiratório é parte fundamental do manejo clínico das doenças respiratórias, constituindo importante ferramenta diagnóstica. As alterações estruturais promovidas por doenças sobre os diferentes componentes do sistema respiratório geram padrões de acometimento funcional, cuja identificação auxilia no diagnóstico. Além disso, a quantificação da repercussão funcional constitui importante ferramenta para classificação da gravidade, acompanhamento evolutivo e controle terapêutico.

O diagnóstico funcional em doenças respiratórias deve incluir o estudo dos atributos mecânicos do sistema respiratório envolvendo seus diversos componentes: parênquima pulmonar, vias aéreas, circulação pulmonar, barreira alvéolo-capilar, assim como da caixa torácica e musculatura respiratória. O presente capítulo tem por objetivo apresentar os testes diagnósticos funcionais mais importantes e frequentemente utilizados na avaliação clínica das doenças respiratórias, discutindo os aspectos técnicos de cada método, suas bases fisiológicas, além da interpretação, com ênfase no racional fisiopatológico e correlações clínicas.

Indicações, limitações e contraindicações dos testes de função pulmonar

A utilização de métodos diagnósticos funcionais na avaliação respiratória se justifica em diferentes cenários clínicos. O mais frequente é a investigação de sintomas respiratórios, como tosse, chiado e dispneia. Embora os padrões identificados nos diferentes conjuntos de testes geralmente não tenham especificidade para definição do diagnóstico nosológico, habitualmente, contribuem com informações importantes para esse fim. Além disso, o fato de gerar indicadores numéricos faz com que os testes de função pulmonar sejam importantes ferramentas de avaliação quantitativa, atributo de grande valor no acompanhamento evolutivo de doenças e na monitorização da terapêutica, mesmo quando já se tem definido o diagnóstico clínico. Têm também papel de destaque como ferramenta de avaliação pré-operatória, sendo etapa obrigatória na preparação de cirurgias com ressecção pulmonar, onde é crítica a estimativa da função que restará após o procedimento. Os testes de função pulmonar são utilizados, ainda, para avaliação diagnóstica em saúde ocupacional e em inquéritos epidemiológicos.

A realização dos testes de função pulmonar requer participação ativa por parte do paciente, demandando colaboração, compreensão, coordenação motora e esforço. Um exame de boa qualidade depende também da orientação hábil por um técnico treinado na condução das manobras padronizadas e da utilização de equipamentos acurados. Dessa forma, indivíduos portadores de déficits cognitivos ou auditivos, assim como crianças pré-escolares, frequentemente não são elegíveis para a realização de testes de função pulmonar por não conseguirem executar manobras tecnicamente adequadas para interpretação. Algumas situações clínicas podem também ser limitantes para a obtenção do teste, ou comprometer sua qualidade técnica, entre as quais:

A. Dor torácica ou abdominal de qualquer causa.

B. dor oral ou facial ou dificuldade anatômica para adaptação do bucal.

C. Portadores de traqueostomia definitiva.

D. Incontinência urinária de esforço.

Em razão do esforço envolvido na sua realização, é recomendável não submeter aos testes de função pulmonar pacientes em fase precoce de recuperação de infarto agudo do miocárdio.

Definições dos volumes pulmonares e propriedades elásticas do pulmão e da caixa torácica

Um indivíduo em repouso, respirando tranquilamente, executa alternadamente movimentos de aumento e redução dos volumes torácicos, que correspondem a inspiração e expiração, respectivamente. O volume de ar que entra ou sai dos pulmões nessa condição é denominado volume corrente (V_T). Ao realizar uma inspiração máxima, o indivíduo será capaz de inalar além de seu volume corrente. O volume de ar contido no sistema respiratório na condição de inspiração máxima é denominado capacidade pulmonar total (CPT). O volume total exalado na manobra de expiração máxima a partir da CPT é denominado capacidade vital (CV), que corresponde à variação volumétrica de maior amplitude que o sistema respiratório é capaz de gerar. Na condição de expiração máxima, restará ainda um certo volume de ar nos pulmões, denominado volume residual (VR).

No contexto dos testes de função pulmonar, esses volumes são designados volumes pulmonares estáticos e representam os compartimentos volumétricos pulmonares (Figura 1). Existe uma distinção de nomenclatura entre aqueles compartimentos pulmonares que são compostos por duas ou mais subdivisões, que por convenção foram identificados como capacidades, diferenciando daqueles que não têm subdivisão funcional e que são identificados como volumes, ainda que a grandeza física seja a mesma. Assim, arbitrou-se o termo capacidade para os compartimentos pulmonares que equivalem à composição de dois ou mais volumes.

Por conta de suas propriedades elásticas, o pulmão é capaz de gerar uma tensão de recolhimento sobre o gás

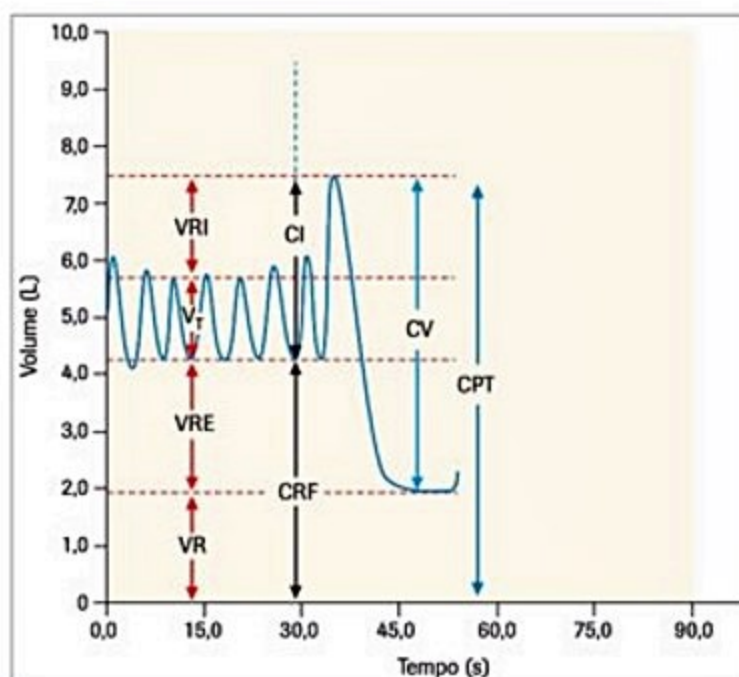



Figura 1. Volumes pulmonares estáticos.

VRI: volume de reserva inspiratório; VRE: volume de reserva expiratório; V_T: volume corrente; VR: volume residual; CRF: capacidade residual funcional; CI: capacidade inspiratória; CV: capacidade vital e CPT: capacidade pulmonar total.

contido dentro dos alvéolos, cuja intensidade depende do volume de distensão pulmonar. A força elástica produzida decorre de dois fatores:

1. A natureza elástica do arranjo de fibras que compõem o parênquima pulmonar.
2. A tensão superficial produzida pela interface ar-líquido na superfície que recobre internamente os alvéolos, que, por sua vez, é modulada pela ação do surfactante.

A maneira habitual de expressar esse comportamento elástico do pulmão é por meio da análise das relações volume *vs.* pressão. A Figura 2 mostra que, quanto maior o volume pulmonar, maior será a tensão de recolhimento gerada, atingindo sua intensidade máxima na capacidade pulmonar total. Observe que a inclinação da curva volume *vs.* pressão do pulmão dá uma ideia da suscetibilidade do órgão em sofrer variação volumétrica diante de uma determinada variação na sua pressão de distensão. Esse atributo é denominado complacência, sendo, portanto, expresso por meio da relação $\Delta V/\Delta P$. Observe que a complacência pulmonar não é linear ao longo da extensão de volumes do pulmão.

A caixa torácica trabalha acoplada aos pulmões, integrando o sistema respiratório, funcionando como um compartimento volumétrico variável e sendo, portanto, também dotada de propriedades elásticas. Entretanto, diferentemente do pulmão, sua posição de repouso (pressão transmural = 0) ocorre em um volume correspondente a cerca de dois terços da capacidade vital. Quando seu volume supera essa posição, a caixa torácica gera uma tensão elástica que produz tendência a encolher. Inversamente, nos volumes menores, a força elástica gerada produz tendência para expansão do volume.

Haverá um volume no qual os vetores de tensão elástica do pulmão e da caixa torácica terão igual magnitude, porém sentidos inversos, estabelecendo a condição de equilíbrio do sistema respiratório. Esse volume é designado como capacidade residual funcional (CRF) e representa o volume de repouso do sistema respiratório, que ocorre na condição de relaxamento muscular e na ausência da aplicação de forças externas.

Figura 2. Curvas pressão x volume do pulmão isolado (azul), da caixa torácica (vermelha) e do sistema respiratório (preta), que corresponde à somatória entre os dois compartimentos. A abscissa indica a pressão transmural do compartimento em questão. A capacidade residual funcional (CRF) corresponde ao volume em que as forças elásticas do pulmão e da caixa torácica se anulam. As inclinações das curvas correspondem às complacências (DV/DP) de cada um dos compartimentos. Os vetores musculares inspiratórios e expiratórios estão representados respectivamente nos extremos de volume e, juntamente com as tensões elásticas de pulmão e caixa torácica, determinam CPT e VR.
Fonte: adaptada de Lung Scientific Foundation.

Determinantes dos volumes pulmonares

A ação de força muscular é condição necessária para que o volume do sistema respiratório se modifique em relação à CRF. Durante uma respiração tranquila, a expiração termina na CRF e a próxima inspiração ocorre a partir da ativação muscular, que promove um aumento do volume torácico. Ao término da inspiração, ocorre o relaxamento da musculatura inspiratória e, nessa nova posição, a somatória de forças elásticas determina passivamente o retorno à posição inicial, promovendo a expiração. De acordo com a curva pressão *vs.* volume da Figura 2, depreende-se que, quanto maior o volume pulmonar, maior também será a demanda de força muscular inspiratória necessária para gerar volume inspirado adicional. O limite de distensão volumétrica ocorre quando as tensões de recolhimento elástico do pulmão e da caixa torácica somadas se equivalem à capacidade da musculatura inspiratória em gerar força, determinando a CPT. Dessa forma, conclui-se que a CPT é definida pelas propriedades elásticas do pulmão e da caixa torácica e pela capacidade de geração de força pelos músculos inspiratórios.

No volume residual, a distensão dos pulmões é pequena e, portanto, a elasticidade pulmonar termina por influenciar em menor grau na determinação desse volume. Nessa posição, por outro lado, a caixa torácica está bastante comprimida em relação ao seu volume de repouso e, portanto, gera grande tensão de expansão. Sendo assim, o volume residual ocorre na condição máxima de contração muscular expiratória, capaz de neutralizar a crescente tensão de expansão elástica da caixa torácica.

Na determinação do volume residual, entretanto, há um componente adicional, representado pelo fenômeno de fechamento de vias aéreas; no caminho do esvaziamento pulmonar, a partir da CRF em direção ao VR, nas regiões inferiores dos pulmões ocorrerá o fechamento de pequenas vias aéreas, antes que os alvéolos distais a elas tenham se esvaziado, ocasionando o aprisionamento do ar dentro dessas unidades. Esse fenômeno, entretanto, não é homogêneo, ocorrendo essencialmente nas bases pulmonares, onde as pequenas vias aéreas estão menos tracionadas radialmente e, portanto, têm menor calibre, sendo mais suscetíveis ao colapso. A ocorrência do fechamento das vias aéreas é normal nos adultos e contribui para a determinação do volume residual. Determinadas doenças que cursam com obstrução brônquica ou com perda da tensão elástica pulmonar podem provocar a ocorrência do fechamento das vias aéreas em volumes pulmonares mais elevados, portanto amplificando um fenômeno natural, caracterizando a ocorrência de aprisionamento aéreo que se traduz por aumento do VR.

A capacidade vital, por definição, representa a diferença volumétrica entre a capacidade pulmonar total e o

volume residual, sendo, portanto, determinada pela combinação dos fatores determinantes de cada um desses dois compartimentos.

Espirometria

A espirometria é, sem dúvida, o exame de função pulmonar de maior importância, dada a sua extensa aplicabilidade clínica. Desde sua descrição inicial, por John Hutchinson, na Inglaterra, em 1846 e, sobretudo, após as contribuições de Tiffeneau em 1947, que introduziu a análise do VEF1 e dos fluxos expiratórios máximos iniciais, essa ferramenta tem sido largamente utilizada no estudo da história natural e da eficácia de intervenções terapêuticas nas diversas doenças respiratórias.

Equipamentos e calibração

O termo espirometria significa medida da respiração. O conceito básico relaciona-se com a obtenção de um registro da respiração tanto no volume corrente como em condições de maiores amplitude e intensidade, permitindo a determinação de uma série de parâmetros que caracterizarão o estado funcional do sistema respiratório. Esse registro baseia-se na mensuração do ar que entra e sai dos pulmões através da boca, sendo obtido por meio de um equipamento especificamente desenvolvido para essa finalidade, o espirômetro. Existem duas modalidades de espirômetros, classificados de acordo com o sinal primário que são capazes de medir: volume ou fluxo. A primeira modalidade descrita foi de espirômetro volumétrico (Figura 3), que consiste em reservatório de ar isolado da atmosfera (por meio de um selo d'água nas versões iniciais, passando posteriormente para sistema de vedação a seco), dotado de capacidade para variar seu volume interno em consequência da movimentação respiratória de um indivíduo conectado ao equipamento por meio de um tubo, com sua pressão interna equilibrada com a pressão atmosférica. Assim, por meio da oscilação produzida no reservatório, é possível obter-se o registro da variação volumétrica dos pulmões em função do tempo, permitindo a determinação de uma série de parâmetros funcionais, incluindo a determinação dos fluxos respiratórios por meio da relação volume/tempo.

Posteriormente, com a incorporação de novas tecnologias, os espirômetros baseados em medição direta de fluxo passaram a figurar no cenário dos testes de função pulmonar. São equipamentos capazes de registrar o fluxo de ar que passa por meio do sensor; a frequência amostral é grande, o que confere satisfatória resolução temporal ao método. A partir da obtenção dos sinais de fluxo e tempo, é possível a determinação das variações de volume, calculada por meio do produto Fluxo vs. tempo. Essa modalidade de dispositivo, ao contrário dos espirômetros volumétricos, tem tamanho pequeno, sendo facilmente transportada, o que favoreceu a disseminação da espirometria e sua acessibilidade. Existem vários mecanismos diferentes que possibilitam a medição de fluxos, alguns dos quais exemplificados no Quadro 1.

Independentemente da tecnologia utilizada, o sinal obtido é convertido em sinal elétrico, que é simultaneamente enviado a um computador, no qual um programa específico para manuseio desses dados auxilia na determinação das variáveis de interesse. Alguns requisitos técnicos são fundamentais para que os espirômetros sejam

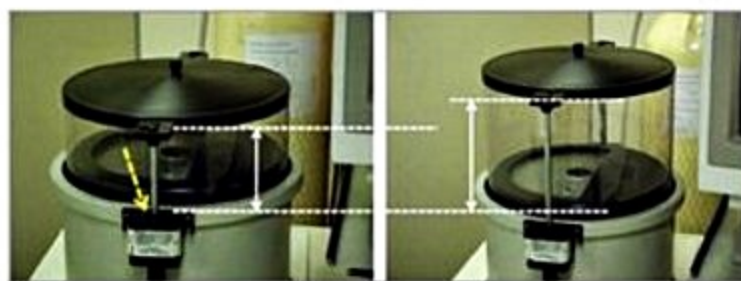



Figura 3. Espirômetro volumétrico. A campânula é um compartimento fechado com volume variável (setas duplas), cujo orifício central está em comunicação com a respiração do paciente. A seta amarela aponta a haste metálica, que se desloca dentro do potenciômetro, alterando a intensidade da corrente elétrica e informando ao sistema a altura da campânula.

Quadro 1. Relação dos principais mecanismos utilizados nos espirômetros baseados em sensores de fluxo

Tipo de sensor de fluxo	Mecanismo de medição
Transdutores diferenciais de pressão	Medição da diferença de pressão (ΔP) entre 2 pontos de um tubo de resistência conhecida (R) por onde o ar passa, estabelecendo o fluxo pela relação: Fluxo = $\Delta P/R$ (Figura 4)
Turbinômetros	Contagem da frequência de rotação de uma pequena hélice no seu interior, na medida em que há passagem de fluxo de ar
Termistores	Medição da intensidade de corrente elétrica necessária para manter constante a temperatura da extremidade de um fio de cobre aquecido, na medida em que perde calor para o fluxo de ar que atravessa o dispositivo

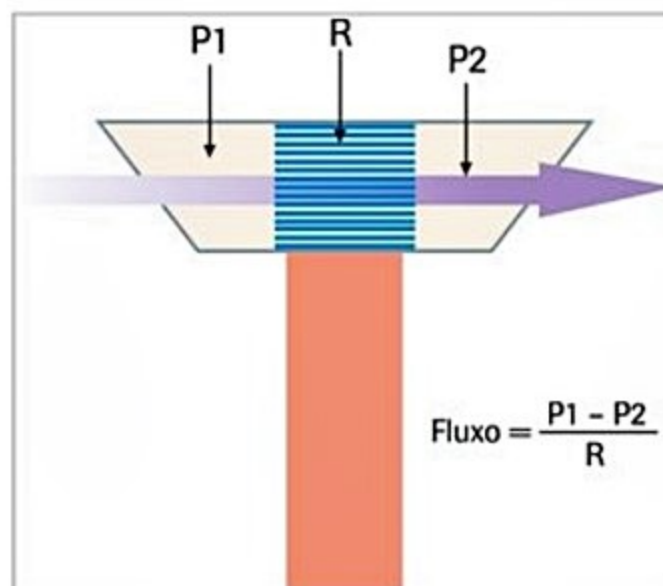



Figura 4. Espirômetro do tipo sensor de fluxo (transdutor diferencial de pressão). P1 – P2: diferença de pressão entre as extremidades do espirômetro. R: resistência do elemento interno do equipamento.

capazes de produzir informações confiáveis e permitir sua utilização clínica, sendo essas especificações definidas por meio de diretrizes de validação.

Além dos atributos técnicos natos do equipamento, é também fundamental para a acurácia dos resultados, a realização de procedimentos diários de calibração, que consistem em prover um sinal conhecido de volume por meio de uma seringa e verificar a leitura realizada pelo equipamento, o que permite pequenos ajustes de ganho ou a identificação de defeitos que indicam a necessidade de manutenção corretiva.

Realização do teste e parâmetros obtidos

Todos os volumes e capacidades contidos na capacidade vital são passíveis de serem mensurados por meio da espirometria, uma vez que a técnica consiste na detecção do ar mobilizado dos pulmões através da abertura da via aérea. Exatamente por essa razão, entretanto, esse método não permite a determinação do volume residual, nem mesmo das capacidades que o incluem (CPT e CRF), o que somente é possível com a utilização de outras técnicas, como os métodos dilucionais ou a pletismografia.

A espirometria é realizada com o indivíduo sentado, em repouso, devidamente conectado ao equipamento de medida através de um bucal bem ajustado e com um grampo de vedação das narinas, que impede escape aéreo (Figura 5). O exame é realizado sob supervisão de um técnico treinado, que orienta o paciente sobre as manobras a serem executadas e verifica a adequação dos resultados obtidos à luz de normatização técnica pré-estabelecida. Dada a necessidade de realização de manobras respiratórias voluntárias dentro de padrões definidos, a capacidade do exame em oferecer informações confiáveis é amplamente dependente de cooperação ativa por parte do indivíduo examinado, o que confere caráter peculiar ao teste.

Capacidade vital forçada (CVF)

Da manobra de CVF são extraídas as informações mais importantes do teste espirométrico. O indivíduo executa uma inspiração rápida e máxima (até a CPT), imediatamente seguida por expiração forçada máxima, exalando todo o ar no menor tempo possível, até atingir o VR, num esforço uniforme e contínuo. Repare que, ao longo dessa manobra, o volume total de ar exalado corresponde à capacidade vital (CV), representando a extensão máxima de variação volumétrica do sistema respiratório. Nesse contexto, o termo "forçada" destaca o fato de a manobra ter sido executada com máxima intensidade, por meio de utilização plena da musculatura expiratória.

Figura 5. Exemplos de peça bucal para conexão com o espirômetro (A) e grampo nasal (B).

Durante a manobra de CVF é registrado o sinal de volume ou fluxo (de acordo com a modalidade de espirômetro utilizada) a partir do qual são derivadas as medidas de volume, fluxo e tempo. A obtenção desses dados permite a construção das curvas *Volume vs. Tempo* e *Fluxo vs. Volume*, que são dotadas de interesse para análise da espirometria e nas quais são identificados os indicadores utilizados para interpretação (Figura 6 – painéis A e B).

Na curva volume *vs.* tempo, nota-se uma rápida ascensão do volume exalado, que progressivamente torna-se mais suave até que um platô final de volume seja atingido, indicando a parada de saída de ar e, por conseguinte, o término da manobra. Esse padrão de fluxo inicialmente máximo e gradualmente decrescente decorre do fato de o pulmão insuflado apresentar maior tensão de recolhimento elástico, proporcionando maior impulso para saída do ar alveolar no início da expiração, além do fato de as vias aéreas, nessa condição, apresentarem menor resistência ao fluxo por estarem submetidas a tração radial mais intensa, o que aumenta seu calibre. No decorrer do esvaziamento pulmonar, ocorre progressivamente redução da tensão de recolhimento elástico pulmonar associada a aumento da resistência das vias aéreas, fazendo com que o fluxo expiratório seja decrescente.

A obtenção desse platô de forma gradual indica que o esvaziamento pulmonar foi pleno, diferenciando de situações em que pudesse ter ocorrido uma parada abrupta e precoce, como no caso do fechamento de glote, que representa um artefato técnico que deve ser evitado. A totalidade de volume exalado nessa manobra corresponde à CVF. A inclinação dessa curva representa o fluxo expiratório ($\Delta V/\Delta T$) ao longo da manobra; sua característica curvilínea salienta que o fluxo expiratório não é constante, sendo de fato decrescente ao longo do esvaziamento pulmonar. A inclinação da curva corresponde à expressão gráfica do fluxo, visto que representa a relação volume *vs.* tempo. Como os fluxos expiratórios não são constantes, podem ser expressos como fluxos médios (determinados pela relação $\Delta V/\Delta T$ do respectivo trecho) ou como fluxos instantâneos (inclinação da reta tangente ao ponto de interesse na curva volume *vs.* tempo). As unidades mais frequentemente utilizadas para expressar fluxos na espirometria são L/s ou L/min (Figura 7).

Um dos fluxos instantâneos mais importantes é o chamado pico de fluxo expiratório (PFE), que corresponde ao maior nível de fluxo obtido durante a manobra e ocorre logo no início da expiração. A magnitude do PFE é um marcador da intensidade do esforço expiratório.

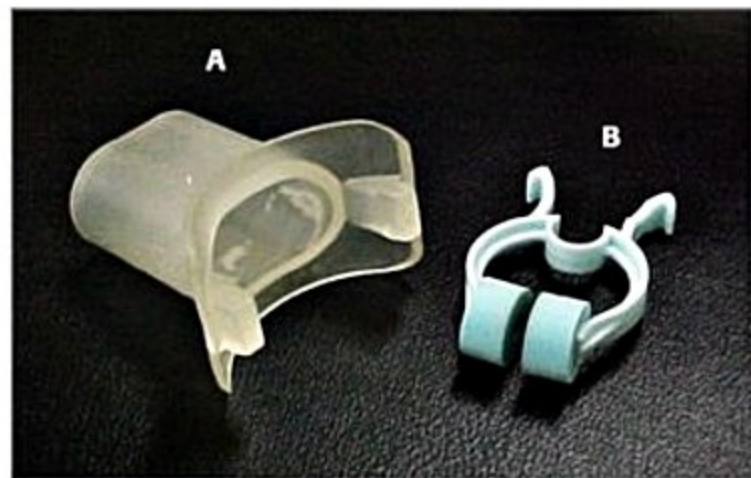
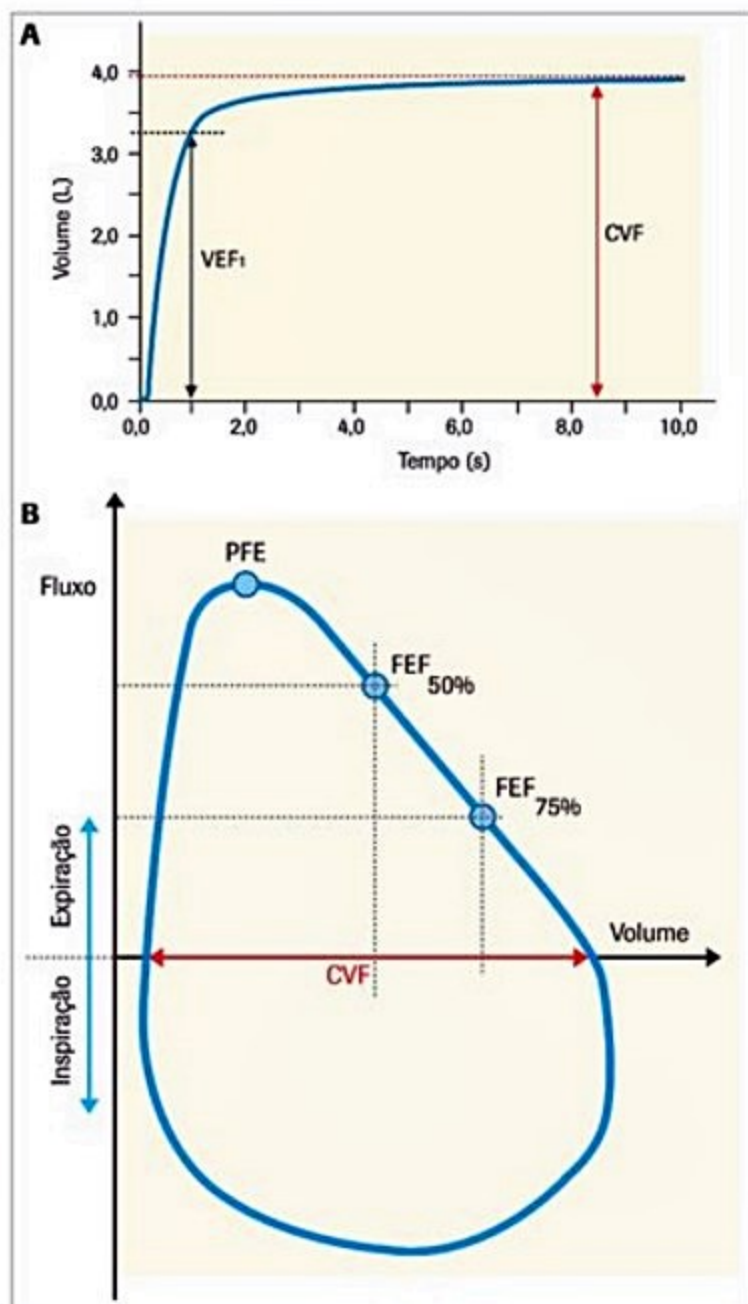



Figura 6. (A) Curva volume x tempo típica obtida na manobra de capacidade vital forçada de indivíduo normal. Estão representados o volume expiratório forçado do primeiro segundo (VEF_1) e a capacidade vital forçada (CVF). (B) Curva fluxo x volume típica obtida na manobra de capacidade vital forçada de indivíduo normal. Estão representados a CVF (linha vermelha) e alguns fluxos expiratórios instantâneos.

Figura 7. Representação gráfica do $FEF_{50\%}$ (fluxo instantâneo) (A) e do $FEF_{25-75\%}$ (fluxo médio) (B) na curva volume x tempo obtida em manobra de capacidade vital forçada.

Volume expiratório forçado do 1º segundo (VEF_1)

Um importante parâmetro obtido por meio da espirometria e amplamente utilizado na avaliação clínica de doenças pulmonares é o volume expiratório forçado do 1º segundo (VEF_1). O VEF_1 corresponde ao volume acumulado exalado ao longo do 1º segundo da manobra de CVF e constitui o indicador gerado pela espirometria de maior relevância clínica. Trata-se de um parâmetro tecnicamente bastante reprodutível, ou seja, que produz resultados similares, mesmo quando o teste é realizado em laboratórios e equipamentos diferentes, em momentos diferentes, de modo que eventuais diferenças encontradas nos resultados refletem mudança efetiva do padrão funcional do indivíduo. Além disso, representa uma boa tradução do estado funcional, por estabelecer excelente correlação com aspectos clínicos, sendo, portanto, um bom marcador quantitativo de limitação funcional em casos de doença.

Curva fluxo *vs.* volume e limitação ao fluxo aéreo

Na manobra de capacidade vital forçada, a curva fluxo *vs.* volume representa o registro gráfico da variação dos fluxos instantâneos em função do volume exalado ao longo da manobra, sendo uma importante ferramenta visual tanto para avaliação da qualidade técnica da manobra quanto para a interpretação do teste. A relação entre fluxos e variação de volume desenha uma alça, na medida em que os pulmões retornam ao volume de partida ao completar o ciclo respiratório. O registro da manobra de capacidade vital forçada caracteriza-se pela ocorrência do pico de fluxo em condição bastante precoce, quando os pulmões se esvaziaram ainda muito pouco (próximo à CPT), seguido de fluxos progressivamente decrescentes na medida em que o volume exalado aumenta (e, portanto, os pulmões se aproximam do volume residual). A variação volumétrica expressa no eixo *x* corresponde à CVF e os fluxos instantâneos registrados representam a maior taxa de fluxo possível em cada volume pulmonar dentro da faixa da CVF. Mesmo em indivíduos normais, há uma limitação de fluxo, que corresponde ao máximo nível de fluxo possível para cada volume pulmonar, independentemente da possibilidade de se realizar esforço muscular expiratório com maior intensidade. O nível de fluxo expiratório instantâneo máximo em cada volume pulmonar é determinado pela relação entre a tensão de recolhimento elástico dos pulmões e a resistência das vias aéreas, representando, portanto, a integração das propriedades mecânicas do sistema respiratório. A curva fluxo *vs.* volume é, por esse motivo, também chamada de curva-envelope.

Diversas condições clínicas, sejam primariamente pulmonares ou não, podem afetar o aparelho respiratório por diferentes mecanismos, interferindo nos determinantes das propriedades mecânicas que passam a apresentar desvios em relação à normalidade, sendo este o objetivo primordial da mensuração de volumes e fluxos pulmonares. Situações que geram obstrução das vias aéreas, como asma ou bronquite crônica, produzem um aumento da resistência das vias aéreas, ocasionando reduções dos fluxos expiratórios máximos. No enfisema pulmonar também são habitualmente observadas reduções de fluxos expiratórios, porém, nesse caso, secundárias à redução da tensão de recolhimento elástico do parênquima pulmonar. Há situações, ainda, em que os fluxos expiratórios não estão reduzidos, porém há diminuição dos volumes pulmonares, como no caso das pneumopatias intersticiais fibrosantes, em que há uma redução da complacência pulmonar ou ainda nas doenças neuromusculares, nesse caso por distensão insuficiente do tecido pulmonar decorrente de deficiência de força muscular. A observação desses desvios em relação à normalidade e o estabelecimento de padrões com racional fisiopatológico constituem a base para a interpretação dos testes funcionais.

Medidas de volumes pulmonares

Existem situações clínicas em que há interesse na determinação dos volumes de todos os compartimentos pulmonares, incluindo o volume residual e as capacidades nas quais ele está contido (CRF e CPT). A obtenção dos volumes pulmonares pode ser necessária:

1. No auxílio à classificação de distúrbios ventilatórios (caracterização de restrição ou aprisionamento aéreo).
2. Na quantificação da repercussão funcional, constituindo parâmetro para o acompanhamento de doenças crônicas.
3. Na avaliação pré-operatória.
4. Na determinação de incapacidade.

Conforme visto anteriormente, a técnica de espirometria é sensível ao ar mobilizado por meio do instrumento de medida, permitindo a determinação das variáveis funcionais, sendo, pois, ineficaz para a determinação das capacidades que contêm o volume residual. Outras técnicas complementares à espirometria são necessárias para esse fim. Habitualmente, opta-se pela determinação direta da capacidade residual funcional (CRF), que, combinada com os dados da capacidade vital, permite o cálculo dos demais volumes e capacidades pulmonares (VR e CPT) (Figura 1). A preferência pela determinação direta da CRF e não do volume residual ou da capacidade pulmonar total justifica-se por constituir o volume de repouso do sistema respiratório, sendo bastante reprodutível e confortável para o paciente.

$$CPT = CRF + CI$$

$$VR = CPT - CV$$

Técnicas dilucionais

As técnicas dilucionais têm como princípio a utilização de um gás que se mistura ao gás alveolar alterando sua composição, sendo a determinação da CRF obtida por meio da quantificação desse efeito. Duas variações dessa técnica são mais amplamente utilizadas atualmente. Em ambas, o volume obtido representa o compartimento pulmonar ventilado (em comunicação com as vias aéreas), posto ter sido determinado por meio da distribuição da mistura gasosa para as áreas possíveis de serem atingidas por meio da ventilação.

Diluição do hélio

Trata-se da utilização de mistura gasosa contendo hélio (He), um gás nobre que não participa de reações químicas no organismo e cuja solubilidade na membrana alvéolo-capilar é desprezível. Este último atributo garante que o He não sofrerá captação pelo fluxo sanguíneo capilar pulmonar durante o teste. Após, preenchido com a mistura gasosa contendo He em concentração conhecida, um reservatório é conectado por meio de tubos e bucal ao indivíduo, que passa a respirar dentro desse sistema fechado a partir da CRF. Mantendo a respiração corrente, progressivamente a mistura gasosa distribui-se pelos espaços alveolares por meio da ventilação. Considerando que, na condição inicial, não havia He no gás alveolar e que durante o teste o sistema passou a ser constituído pela somatória do volume inicial do reservatório e da CRF, é natural esperar que a concentração do He no sistema sofrerá redução progressiva, na medida em que o gás teste inicial mistura-se com o gás alveolar. Após algum tempo, por fim, a estabilização da concentração do He demonstrará a obtenção de mistura homogênea. Essa concentração de equilíbrio permite o cálculo do volume contido nos pulmões ao início do teste, dado ser este especificamente o volume necessário para determinar o grau de diluição do He mensurada. O tempo transcorrido até atingir-se a estabilidade na concentração do gás, chamado tempo de equilíbrio, é da ordem de 4 minutos em indivíduos normais. Nas doenças obstrutivas das vias aéreas, em que há grande heterogeneidade na distribuição do ar inspirado e regiões pulmonares com constantes de tempo maiores, o tempo de equilíbrio pode chegar a dobrar. O cálculo da CRF utiliza o princípio de que, desde que não tenha havido vazamento de gás por meio do circuito, o número de moléculas de hélio contidas no sistema na condição de equilíbrio será o mesmo do início da manobra (Figura 8).

Cálculos:

$$[He]_{inicial} \times V1 = [He]_{final} \times (V1 + CRF)$$

$$CRF = V1 \times ([He]_{inicial} - [He]_{final}) / [He]_{final}$$

Em que:

[He] = concentração de hélio

V1 = Volume do reservatório do gás + Circuito de conexão e válvulas

Lavagem de nitrogênio (N_2)

Nessa técnica, o indivíduo respira oxigênio puro (100%) em um circuito aberto, ofertado no ramo inspiratório de uma válvula unidirecional, durante a respiração corrente a partir da CRF. A leitura da concentração de N_2 exalado é efetuada continuamente no ramo expiratório a cada ciclo, ao mesmo tempo em que um sensor de fluxo registra o volume corrente. Progressivamente o N_2 será substituído pelo O_2 no interior dos alvéolos, ocasionando comportamento gradualmente decrescente da concentração de N_2 exalado, até chegar próximo a zero, o que determina a conclusão do teste. Integrando as informações do volume de ar exalado e sua fração de N_2, obtidas a cada respiração, é possível determinar-se o volume total de N_2 ao início do teste. Considerando-se que, no início da manobra, a concentração de N_2 alveolar é equivalente à da atmosfera (ou seja, aproximadamente 79%), é possível a determinação do volume total de gás dos alvéolos, que corresponde à CRF, conforme a equação a seguir e a Figura 9:

$$CRF = V_E N_2 / FAN_2$$

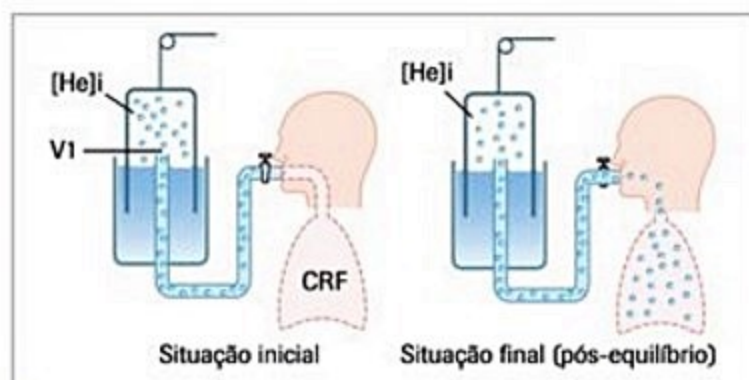



Figura 8. Representação esquemática da medida de volumes pulmonares por técnica dilucional – método de diluição do hélio.

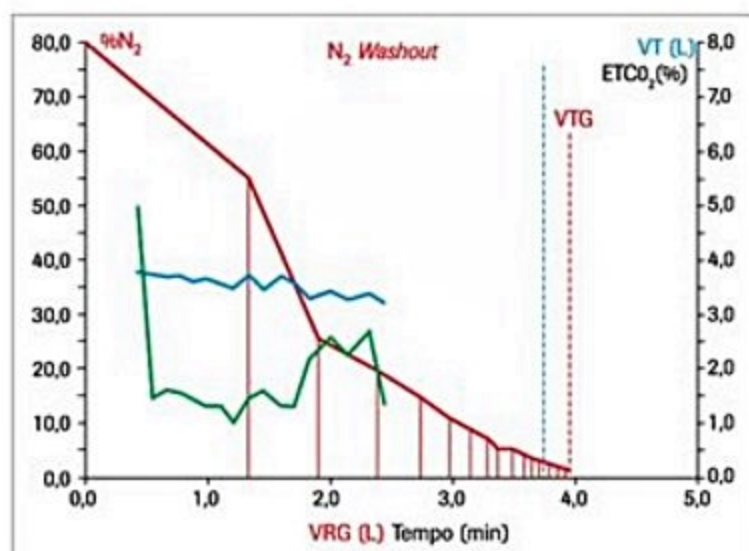



Figura 9. Gráfico que representa a mensuração da CRF por técnica dilucional (lavagem de N_2). A concentração de N_2 exalado cai progressivamente na medida em que este gás vai sendo substituído pelo O_2 puro inalado.

Em que:
$V_E N_2$ = Volume de N_2 exalado durante a respiração de O_2 puro até lavagem completa
FAN_2 = Fração alveolar inicial de N_2 (equivalente à concentração atmosférica de N_2)

A técnica de lavagem de N_2 passou a ser possível com o desenvolvimento de analisadores ultrarrápidos de N_2, capazes de determinar a concentração desse gás instantaneamente a cada respiração e tem sido utilizada com maior frequência por ser compatível com a utilização de sensores de fluxo em circuito aberto, ao contrário da diluição do hélio, que depende de um sistema fechado, o que tem se tornado menos comumente disponível nos equipamentos comercializados atualmente.

Pletismografia de corpo inteiro

Assim como as técnicas dilucionais, a pletismografia também é utilizada para mensuração da CRF, no entanto valendo-se de outro princípio físico. O pletismógrafo de corpo inteiro é constituído por uma cabine com vedação hermética que estabelece um ambiente isolado da atmosfera. O teste utiliza a aplicação da lei de Boyle, relacionada à transformação isotérmica dos gases e segundo a qual as variações de pressão de uma amostra gasosa ocorrem de maneira inversamente proporcional às variações de volume, determinando que o produto pressão *vs.* volume seja constante.

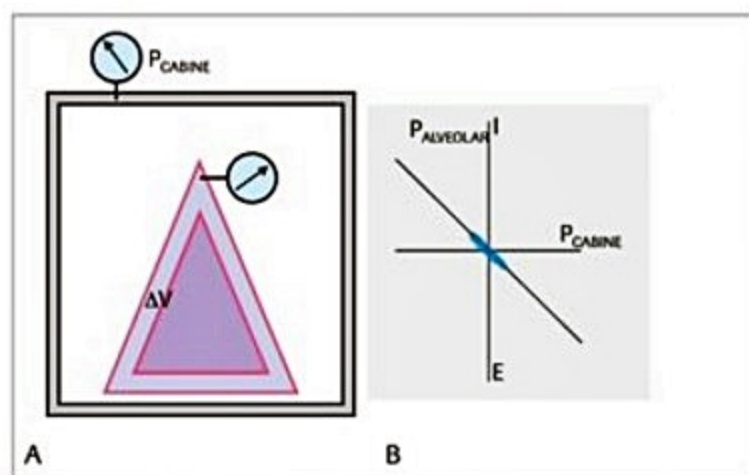
O indivíduo é acomodado no interior da cabine, na posição sentada e com as narinas obstruídas por um grampo, tendo sua respiração monitorizada pelo sensor de fluxo. No momento coincidente com o volume pulmonar expiratório final é acionado um obturador que interrompe a passagem do ar e estabelece dois compartimentos gasosos: o sistema respiratório (pulmões) e o ar no interior da cabine. De imediato, o indivíduo é solicitado a realizar alternadamente esforços inspiratórios e expiratórios de pequena amplitude e alta frequência (cerca de 100 mL e 60 ciclos por minuto, respectivamente) contra o obturador fechado, durante cerca de 3 segundos. Durante a manobra de oscilação torácica, variações de volume com amplitude idêntica são produzidas simultaneamente nos dois compartimentos gasosos, porém em sentido inverso, ou seja, enquanto o compartimento pulmonar tem seu volume aumentado, o volume de gás da cabine sofrerá redução e vice-versa. Posto que o obturador está fechado, portanto não há troca de gás entre os compartimentos, as variações volumétricas descritas determinam variações pressóricas no pulmão e na cabine, que ocorrem também em fase inversa e são registradas por sensores de pressão localizados de maneira adequada para esse fim. Esse padrão de manobra faz com que os compartimentos pulmão e cabine sofram a mesma variação volumétrica em valor absoluto, porém partindo de volumes iniciais diferentes. Aplicando-se o conceito da lei da transformação isotérmica dos gases, conclui-se que a magnitude das variações de pressão provocadas pela movimentação respiratória será também diferente em

cada um dos compartimentos, sendo a relação das variações de pressão entre eles determinada pela relação entre seus volumes iniciais. Conhecendo-se o volume inicial do compartimento gasoso da cabine e a proporção volumétrica entre os dois compartimentos, é possível o cálculo do volume do compartimento pulmonar. A inclinação das variações de pressão simultaneamente no pulmão *vs.* cabine durante a manobra corresponde à proporção entre seus volumes iniciais (Figura 10).

O volume do compartimento gasoso da cabine é calculado a partir do volume conhecido do pletismógrafo vazio, do qual é descontado o volume do indivíduo que está no seu interior, o que é feito utilizando-se seu peso em kg, assumindo densidade corpórea equivalente à da água, ou seja, 1 kg/L.

Do ponto de vista da interpretação, a CRF medida pela pletismografia corresponde ao volume de gás compressível contido dentro do tórax, sendo por esse motivo designada volume torácico gasoso (VTG). O VTG representa todas as regiões pulmonares, mesmo aquelas que se comunicam com dificuldade com as vias aéreas centrais por meio da ventilação, o que frequentemente ocorre em doenças obstrutivas de vias aéreas. Nesse caso, a medida volumétrica por métodos dilucionais pode produzir resultados subestimados de CRF. Por outro lado, a mensuração realizada por pletismografia pode incluir compartimentos gasosos que não façam parte dos pulmões, como uma região de pneumotórax, nesse caso, superestimando a CRF. Nesse sentido, claramente as técnicas são complementares, podendo inclusive ser utilizadas de forma combinada em situações clínicas específicas, melhorando as possibilidades de exploração fisiopatológica.

Difusão

Os testes funcionais descritos anteriormente exploram importantes características do sistema respiratório, essencialmente sob o ponto de vista dos seus atributos mecânicos. Há, entretanto, além dos aspectos mecânicos, outras propriedades fundamentais para seu funcionamento adequado, cuja integridade é crítica para a ocorrência adequada das trocas gasosas e que pode expressar padrões diversos de inadequação funcional em condições de doença, logo constituindo território de interesse na caracterização da fisiopatologia de doenças e sendo potencial alvo para exploração de diagnóstico clínico. Algumas dessas características são estudadas por meio do teste de difusão pulmonar, um teste funcional com larga aplicabilidade clínica, capaz de avaliar a integração de uma série de atributos estruturais e funcionais do sistema respiratório.

O processo fisiológico da difusão pulmonar está relacionado à transferência de gás entre os compartimentos alveolar e sanguíneo de maneira passiva, movida por gradiente pressórico, sendo etapa fundamental na tarefa de troca gasosa. O prerrequisito fundamental para a ocorrência desse fenômeno é a existência de diferença de pressão alvéolo-capilar de um gás para o qual a membrana alveolar seja permeável. Para os participantes da troca gasosa, oxigênio e gás carbônico, que constituem os gases de interesse fisiológico no processo de difusão, o mecanismo de permeabilidade está fundamentalmente relacionado à solubilidade das moléculas do gás na matriz constituinte da membrana celular, não havendo canais ou poros especificamente destinados ao transporte.

O teste de difusão permite determinar a eficiência da captação de um gás alveolar pelo sangue capilar pulmonar, gerando um índice que constitui o análogo da condutância da membrana para o referido gás. O percurso do oxigênio no processo de difusão envolve a travessia da membrana alvéolo-capilar propriamente dita, seguida da interação com os elementos sanguíneos (dissolução no plasma e interação com a hemoglobina). A perda de eficiência da etapa sanguínea afetará o ritmo da etapa de membrana, uma vez que os processos operam em série, de modo que o índice gerado no teste represente a eficiência combinada dos dois componentes. Esse aspecto é evidenciado na equação de Roughton-Forster, que separa a difusão total nos seus dois componentes (Figura 11).

Para a difusão do oxigênio, a etapa de membrana ($D_{membrana}$) é determinada pela superfície alveolar disponível para a troca gasosa, pela espessura da membrana, pela solubilidade do O_2 na membrana alveolar e pela diferença de pressão de O_2 entre os compartimentos alveolar e sanguíneo. A equação de Fick, ilustra a presença desses fatores como determinantes do fluxo de um determinado gás através da membrana (Figura 12). A fase capilar ($D_{capilar}$) é determinada pela quantidade de hemoglobina disponível para ligação do O_2, o que envolve a taxa sanguínea de hemoglobina e o volume total de sangue presente nos capilares pulmonares, assim como pelo estado da cinética dessa ligação química (θ). O teste de difusão pulmonar, portanto, expressa a integração de todos esses fatores estruturais da membrana e dos capilares pulmonares, aspecto muito importante para sua adequada interpretação. A participação do componente capilar na determinação da difusão pulmonar é preponderante, de modo que o tes-

Figura 10. Pletismografia. A: Esquema de funcionamento do pletismógrafo, destacando a manobra de oscilação volumétrica (DV) dos pulmões contra o obturador fechado. Os sensores de pressão registram a oscilação. B: Relação entre pressões alveolar e da cabine. A inclinação da curva determina o cálculo do volume gasoso torácico (VTG).

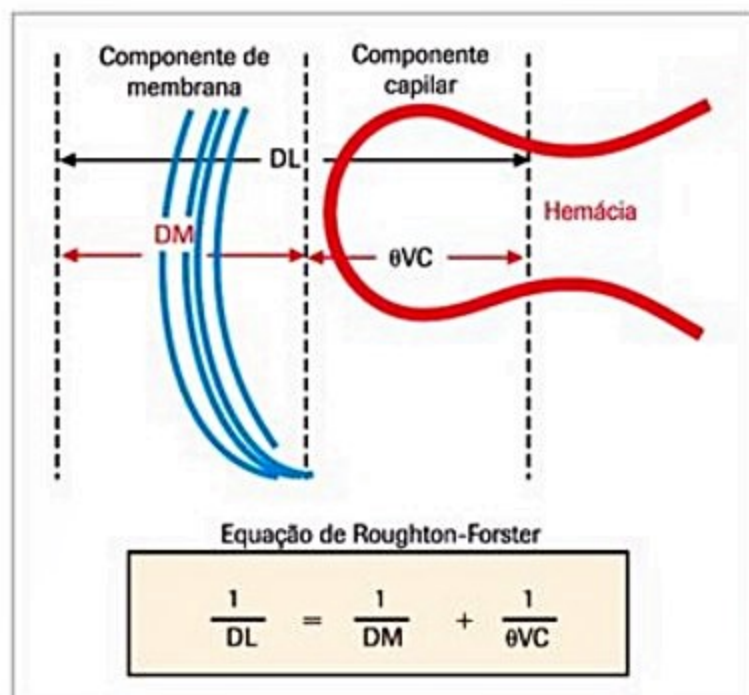



Figura 11. Difusão pulmonar: componentes de membrana e capilar. DL: difusão pulmonar total; DM: difusão pelo componente de membrana; VC: volume capilar; θ: coeficiente de ligação do CO com a hemoglobina (θVc: Dcapilar).

te é entendido como uma importante ferramenta de avaliação da circulação pulmonar.

No teste para medir a difusão, o gás utilizado é o monóxido de carbono (CO), cujo papel é mimetizar o oxigênio. O CO é um gás que não está presente no sangue em condições normais, permitindo assumir que sua pressão plasmática seja nula, o que simplifica os cálculos envolvidos. A utilização do CO é ainda favorecida pela sua alta solubilidade na membrana alvéolo-capilar e por ter a ligação com a hemoglobina como destinação final no sangue, conferindo grande similaridade com o oxigênio. Por ser um gás dotado de grau de toxicidade, há uma especial atenção com a quantidade permitida de CO inalado, sendo o exame bastante seguro dentro das especificações recomendadas.

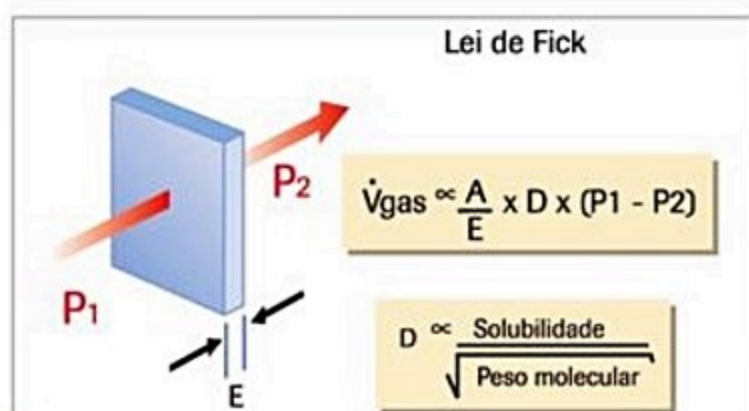



Figura 12. Difusão gasosa pela membrana alvéolo-capilar, destacando as características da interface que influem na sua determinação. $\dot{V}$gas: fluxo do gás através da membrana. A: área da membrana. E: espessura da membrana. P1-P2: gradiente pressórico. D: propriedade de difusibilidade do gás em relação à membrana.

A manobra consiste em fazer com que o indivíduo inale uma mistura gasosa contendo CO, por meio de uma inspiração profunda e rápida a partir do seu volume residual, atingindo a capacidade pulmonar total. Uma pausa de cerca de 10 segundos é realizada em inspiração máxima, ao final da qual o ar é exalado dos pulmões. Durante a pausa, o CO que chegou aos alvéolos será captado pelo sangue que perfunde os capilares pulmonares, ocorrendo decaimento da sua concentração alveolar.

Para que seja calculada a difusão, é necessária a obtenção da concentração de CO alveolar no início e no final do período de pausa inspiratória:

A. Determinação da concentração alveolar de CO inicial: a concentração de CO alveolar inicial é menor que a concentração de CO inalado, uma vez que o gás inspirado sofre diluição no gás nativo dos alvéolos. Para permitir a determinação da concentração alveolar de CO no início do teste, utiliza-se uma outra substância presente na mistura gasosa, chamada traçador. Este consiste em um gás insolúvel na membrana alvéolo-capilar, habitualmente hélio, neônio ou CH_4, que, portanto, não sofrerá difusão durante o tempo de permanência nos alvéolos e cuja concentração expiratória reflete o efeito da diluição do volume residual sobre a mistura gasosa inspirada. Isso permite o cálculo da concentração do CO alveolar inicial, que analogamente deve ter sofrido diluição na mesma proporção.

B. Determinação da concentração de CO alveolar final: é realizada diretamente em uma amostra do gás alveolar colhida no ar exalado ao final do teste, após desprezado volume suficiente para lavagem do espaço morto.

As concentrações de CO alveolar no início e no final da pausa inspiratória são utilizadas para a determinação de uma constante de decaimento, chamada K_{CO}, que representa um marcador da eficiência do processo de difusão para uma dada diferença de concentração (Figura 13).

A determinação da difusão pulmonar para o CO (D_LCO) é finalmente obtida multiplicando-se a K_{CO} pelo volume de gás alveolar, sendo expressa em mL/min/mmHg, representando o volume de CO que seria captado pelos capilares pulmonares durante um minuto, para cada de 1 mmHg de diferença de pressão de CO mantida através da membrana alvéolo-capilar.

Cálculos da difusão:

$$VA = \frac{Fi_{Tr}}{FA_{Tr}} \times VI$$

$$K_{CO} = \frac{60}{(P_{atm} - P_{H_2O}) \times t} \times \ln\left(\frac{FA_{Tr} \times Fi_{CO}}{Fi_{Tr} \times FA_{COt}}\right)$$

$$D_LCO = VA \times K_{CO}$$

Em que:

VA: Volume alveolar

Fi_{Tr}: Fração inspirada do gás traçador

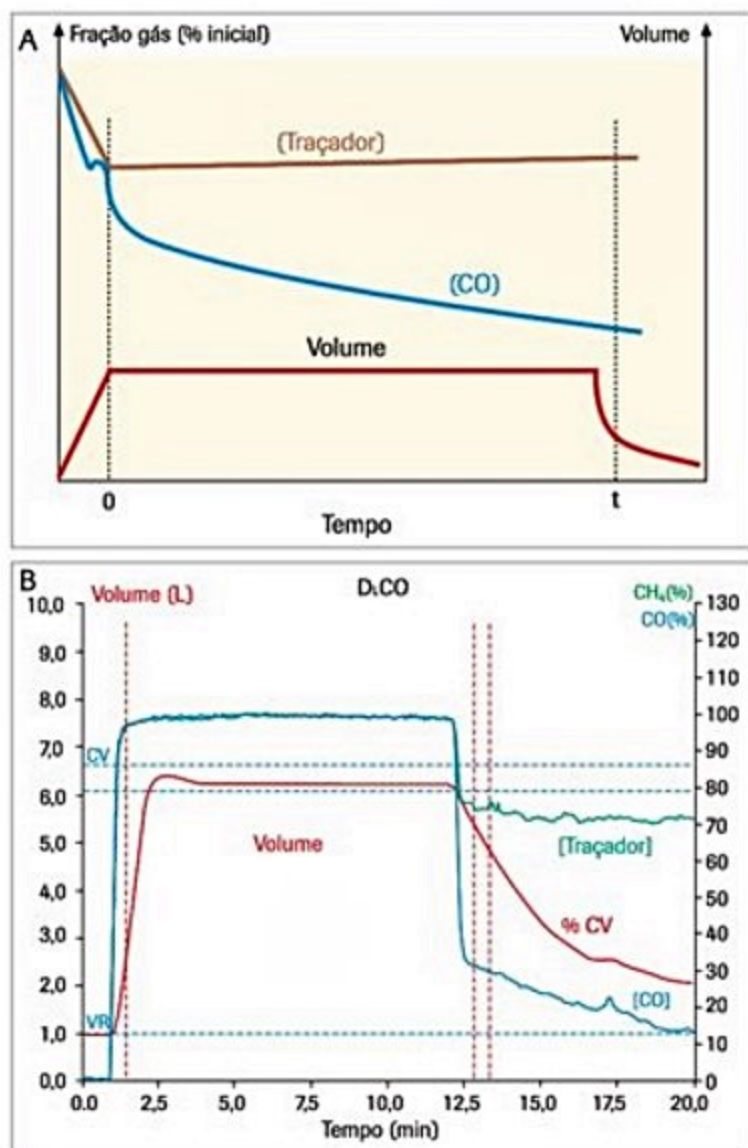



Figura 13. A: Curva de decaimento alveolar dos gases (CO e traçador) durante manobra para mensuração da difusão pela técnica de respiração única. O intervalo de tempo t é de aproximadamente 10 segundos. B: Registro da manobra de difusão em equipamento que utiliza analisador de gases em tempo real. O ajuste do volume de clareamento do espaço morto é feito posteriormente ao término do teste, por meio da seleção da faixa de leitura usada para a análise (A), que deve ser selecionada no início do platô do traçador.
CV: capacidade vital.

FA_{Tr}: Fração alveolar do gás traçador
VI: Volume inspirado na manobra
K_{CO}: Constante linearizada da curva de decaimento do CO
Patm: Pressão atmosférica
P_{H2O}: Pressão de vapor d'água no ar alveolar (habitualmente = 47 mmHg)
T: tempo de retenção da mistura gasosa nos pulmões
ln: logaritmo natural
Fi_{CO}: Fração inspirada de CO
FA_{CO}: Fração alveolar de CO no tempo t
D_LCO: Difusão pulmonar do CO

Há diversas situações, de natureza clínica ou técnica, que modulam a eficiência da difusão pulmonar, influenciando os resultados obtidos no teste clínico para sua avaliação. Diversos componentes funcionais participam de forma integrada da determinação dos resultados do teste, não havendo, portanto, especificidade em relação ao mecanismo subjacente. As situações mais relevantes de alteração da difusão, por aumento ou diminuição, estão representadas no Quadro 2, que também destaca o principal mecanismo relacionado ao comportamento descrito.

Quadro 2. Situações que reduzem a difusão

Doença	Mecanismo
Enfisema pulmonar	Redução área de troca gasosa
Pneumopatias intersticiais (p. ex., fibrose pulmonar)	Redução da área de troca e aumento espessura membrana alveolocapilar
Anemia	Redução do componente capilar para captação do CO
ICC/congestão pulmonar	Redução da área de troca (por preenchimento alveolar) e aumento espessura membrana alveolocapilar
Realização de manobra de Valsalva durante exame (artefato técnico)	Redução do componente capilar (diminuição do volume sanguíneo capilar) por redução do retorno venoso
Ressecção pulmonar prévia	Redução área de troca gasosa

ICC: insuficiência cardíaca congestiva.

Quadro 3. Situações que aumentam a difusão

Doença	Mecanismo
Medida realizada com paciente em posição supina	Aumento retorno venoso → aumento volemia capilar pulmonar
Medida realizada logo após Exercício	Aumento retorno venoso → aumento volemia capilar pulmonar
Poliglobulia	Aumento do componente capilar (> concentração de hemoglobina)
Shunt cardíaco esquerda para direita	Aumento fluxo sanguíneo → aumento volemia capilar pulmonar
Hemorragia alveolar	Presença de hemácias nos espaços alveolares, aumentando a captação de CO

Princípios de interpretação dos testes de função pulmonar

Conceito de normalidade e valores de referência

Parte importante do valor de um teste diagnóstico reside na sua capacidade de discriminar o indivíduo portador de determinada doença em relação à população normal, sendo fortemente influenciado pelo grau de variabilidade dos parâmetros mensurados pelo teste. As principais fontes de variabilidade são os erros de medida (ruídos) e a variação biológica. A ocorrência de erros de medida pode ser minimizada por meio de cuidados técnicos e metodológicos, o que pode ser obtido pela utilização de instrumentos de medida acurados e pela adoção de protocolos técnicos padronizados. Importantes

esforços têm sido feitos por diversas entidades e sociedades especializadas no sentido de aprimorar e difundir as recomendações técnicas relacionadas à prática dos testes de função pulmonar, o que, aliado à incorporação de avanços tecnológicos, contribuiu muito para a redução de variabilidade inter-laboratório.

Particularmente para os testes funcionais respiratórios, há grande influência da cooperação e participação do paciente na determinação da qualidade do exame, o que representa importante dificuldade técnica adicional. A variabilidade biológica somente pode ser detectada caso exceda o erro de medida, e pode ser atribuída a diversos fatores, incluindo características genéticas de diferentes populações e indivíduos, hábitos alimentares, variações circadianas e fatores hormonais. O poder de um teste diagnóstico em discriminar os portadores de determinada doença dos indivíduos normais pode, portanto, estar limitado pela ocorrência de fontes de variabilidade em magnitude maior ou nos limites das alterações geradas pela própria doença. Isso implica que estágios iniciais de doença ou situações limítrofes com a normalidade representem maior dificuldade diagnóstica e, portanto, demandem maior cautela na sua interpretação.

Por explorar variáveis de natureza mecânica, os resultados dos testes de função pulmonar estão atrelados às características antropométricas específicas do indivíduo testado, gerando a necessidade de individualização dos valores de referência. As variáveis individuais que participam da determinação dos valores normais dos parâmetros da função pulmonar são essencialmente a idade, altura, gênero e raça. O cálculo dos valores de referência (também comumente designados valores previstos ou valores preditos), é feito utilizando-se equações de regressão derivadas de estudos realizados em amostra de indivíduos representativa da população normal. Dos dados obtidos na amostra da população normal é possível ainda derivar, para cada parâmetro estudado, os valores correspondentes ao 5º percentil, sendo este o valor aceito como limite inferior da normalidade. Analogamente, para os parâmetros em que há interesse em definir um limite superior de normalidade, utiliza-se o 95º percentil. A interpretação dos resultados do teste baseia-se na comparação entre os valores obtidos e os respectivos limites de normalidade, derivados da amostra populacional de referência. Há diversos estudos na literatura que definem equações de valores previstos, entretanto a variabilidade entre elas é significativa. É recomendável que cada laboratório de função pulmonar eleja as equações mais adequadas para o seu próprio contexto, levando em conta similaridades étnicas da sua população-alvo e do estudo que originou as referências, além de aspectos relacionados ao equipamento e à padronização técnica utilizada.

Estratégias de interpretação

A interpretação dos testes de função pulmonar inclui algumas etapas fundamentais:

1. Avaliação da qualidade técnica dos resultados.
2. Comparação dos dados numéricos obtidos com os valores de referência.
3. Classificação do padrão observado, com base em padrões conhecidos que ocorrem nas diversas patologias.

Idealmente, a interpretação deve ser realizada com base nos princípios de tomada de decisão clínica, segundo os quais a probabilidade pós-teste de um determinado diagnóstico é estimada a partir da probabilidade clínica do diagnóstico sob suspeita (a probabilidade pré-teste), da qualidade técnica dos resultados obtidos e do resultado do teste propriamente dito, em comparação com os valores de referência. Um relatório descritivo, que informa apenas se os resultados obtidos estão dentro ou fora da faixa de referência, tem utilidade clínica limitada e deve ser evitado, embora em algumas situações é o melhor que se consegue produzir. Isto ocorre particularmente quando a interpretação é feita com pouca ou nenhuma informação clínica e sem o conhecimento do objetivo do exame.

Em boa parte das situações clínicas, os testes de função pulmonar não têm especificidade suficiente para determinação do diagnóstico nosológico, que depende muito de outras fontes de dados, como as informações clínicas e dos exames de imagem. Entretanto, há contribuições importantes, como a possibilidade de identificação da presença de distúrbios ventilatórios (particularmente útil na investigação de dispneia) e na quantificação deles, o que auxilia no acompanhamento evolutivo de doenças crônicas. Além disso, ao identificar padrões de acometimento funcional, há possibilidade de direcionamento do diagnóstico entre as hipóteses clínicas.

A caracterização dos padrões de acometimento funcional é feita com base em alguns conceitos, conforme descrito a seguir. A Figura 14 apresenta um algoritmo de interpretação. Ressalta-se que esse tipo de ferramenta deve servir apenas como orientação para a interpretação. Os dados clínicos, o propósito do teste e a qualidade do teste são alguns exemplos de situações que geram a necessidade de efetuar alguma adaptação do fluxograma proposto. Podem ocorrer ainda situações não previstas no fluxograma. Nesses casos, o mais importante é saber reconhecer que não se está diante de um caso de padrão típico e procurar interpretar os dados com base no raciocínio fisiopatológico.

A. Distúrbio ventilatório obstrutivo: decorre de estreitamento das vias aéreas em qualquer nível, dificultando a passagem do ar, ou ainda de uma redução da tensão de recolhimento elástico dos pulmões, em ambos os casos resultando na redução dos fluxos expiratórios máximos. Exemplos desse tipo de alteração incluem asma, enfisema, bronquite crônica e bronquiolite. Do ponto de vista da caracterização funcional, é definido como a redução desproporcional dos fluxos expiratórios máximos gerados pelo sistema respiratório, em relação ao seu volume. Sua caracterização é feita primariamente a partir da identificação da redução da relação VEF_1/CVF abaixo do 5º percentil da normalidade. A redução dos fluxos expiratórios em porções intermediárias da capacidade vital, como o

- VEF$_1$/CVF
  - Normal ou supranormal → CVF
    - Normal → PFP normal → D_LCO
      - Normal → Sem doença aparente
      - Reduzida → Doença vascular pulmonar
    - Reduzida → CPT
      - Reduzida → Distúrbio restritivo
      - Normal (VEF$_1$ e CVF proporcionalmente reduzidos, mas sem critério para distúrbio restritivo) → Distúrbio inespecífico
  - Reduzida → CVF
    - Normal → Distúrbio obstrutivo
    - Reduzida → CPT
      - Normal → Distúrbio obstrutivo → D_LCO
        - Normal → Asma, bronquite
        - Reduzida → Enfisema
      - Reduzida → Distúrbio misto

Figura 14. Interpretação dos testes de função pulmonar sugerida pela ATS/ERS.

FEF$_{25-75\%}$ ou o FEF$_{75\%}$ também pode indicar a presença de obstrução. As situações em que há redução isolada dos fluxos expiratórios médios e terminais sem redução da relação VEF$_1$/CVF, embora não específica, podem indicar presença de doença obstrutiva em pequenas vias aéreas. A presença de concavidade na alça fluxo-volume expiratória é a tradução gráfica dessas características (Figura 15). Há situações, ainda que menos frequentes, em que ocorre colapso expiratório difuso de vias aéreas em volumes pulmonares elevados durante a manobra expiratória forçada. O padrão observado pode ser caracterizado por redução da CVF e do VEF$_1$, com relação VEF$_1$/CVF preservada, o que dificulta a definição de obstrução pela espirometria, demandando a medida dos volumes pulmonares (VR e CPT) para sua adequada interpretação.

B. Distúrbio ventilatório restritivo: ocorre nas situações em que há limitação para expansibilidade dos pulmões, por mecanismos relacionados ao parênquima pulmonar ou à caixa torácica. São exemplos as pneumopatias intersticiais, as situações pós-ressecção pulmonar, as doenças que geram fraqueza dos músculos respiratórios, derrame pleural e ascite. Do ponto de vista funcional, observa-se redução volumétrica dos pulmões. Diminuição dos fluxos expiratórios pode acompanhar essa alteração volumétrica, porém como consequência desta, o que é evidenciado pela preservação da proporção entre

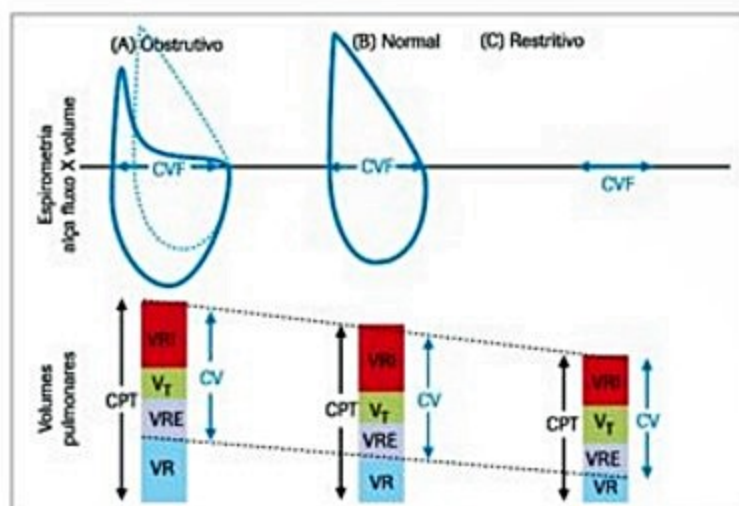



Figura 15. Padrões típicos de acometimento funcional, em comparação com a referência normal (B). Concavidade da alça fluxo-volume expiratória e aumento do volume residual caracterizam o padrão obstrutivo (A). Redução da CPT e da CV e fluxos supranormais caracterizam o padrão restritivo (C).

eles. Particularmente nas pneumopatias intersticiais, em que há aumento da tração de recolhimento elástico dos pulmões, os fluxos expiratórios podem estar aumentados. O critério funcional para definição do distúrbio ventilatório restritivo deve ser a redução da CPT abaixo do 5º percentil da normalidade e, portanto, não deve ser caracterizado a partir da espirometria isoladamente, exceto em condições muito específicas. O padrão de espirometria que habitualmente acompanha os distúrbios restritivos caracteriza-se por redução da CVF e do VEF1, com relação VEF1/CVF normal. Entretanto, esse padrão pode também ocorrer eventualmente em algumas situações de doenças obstrutivas, não sendo específico o suficiente para caracterização de restrição, que não deve, portanto, prescindir da medida dos volumes pulmonares.

C. Distúrbio ventilatório combinado: é caracterizado pela presença de peculiaridades de obstrução e restrição simultaneamente, ou seja, redução da relação VEF_1/CVF e da CPT abaixo dos respectivos limites inferiores da normalidade. Ocorre menos frequentemente em relação aos distúrbios ventilatórios puros e habitualmente está associado à sobreposição de doenças e não a um diagnóstico único.

D. Distúrbio ventilatório inespecífico: é definido nas situações em que há redução da CVF e do VEF1, com a relação VEF1/CVF normal e na ausência de redução da CPT, não sendo possível caracterizar obstrução ou restrição. As causas para a observação desse padrão podem ser diversas, incluindo doença intersticial inicial, em que a redução da CVF pode ser mais precoce que a redução da CPT, aprisionamento aéreo em doença obstrutiva com fechamento maciço das vias aéreas e obesidade.

Considerações finais

Os testes de função pulmonar constituem importante ferramenta de complementação à avaliação clínica de doenças ou sintomas respiratórios. Por serem métodos já consagrados, descritos e utilizados há muitas décadas, grande quantidade de conhecimento referente à evolução natural de doenças e o impacto de intervenções foi acumulado ao longo do tempo, gerando grande proximidade entre o método e a prática clínica, seja como marcador diagnóstico ou para estratificação de gravidade e prognóstico. Particularidades técnicas e metodológicas, como a necessidade de cooperação do paciente e a complexa conceituação de normalidade, exemplificam a demanda por algum grau de disciplina e perseverança por parte dos profissionais que atuam nessa área para obtenção sistemática de resultados confiáveis. Porém, o resultado é compensador, posto que expõe uma série de atributos fisiológicos e estruturais relacionados ao sistema respiratório, permitindo avaliar o seu estado funcional de forma integrada, muito contribuindo para a exploração fisiopatológica e clínica de doenças.

Referências bibliográficas

1. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. Eur Respir J. 2005;26:153-61.
2. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005;26:319-38.
3. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. Eur Respir J. 2005;26:720-35.
4. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. Eur Respir J. 2005;26:511-22.
5. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J. 2005;26:948-68.
6. Cooper BG. An update on contraindications for lung function testing. Thorax. 2011;66:714-23.
7. Pereira CAC. Espirometria, em "Diretrizes Brasileiras para Testes de Função Pulmonar". J Bras Pneumologia. 2002;28:S1-82.
8. Menna Barreto SS. Volumes Pulmonares, em "Diretrizes Brasileiras para Testes de Função Pulmonar". J Bras Pneumologia. 2002;28:S83-94.
9. Menna Barreto SS, Cavalazi AC. Determinação dos Volumes Pulmonares, em "Diretrizes Brasileiras para Testes de Função Pulmonar". J Bras Pneumologia. 2002;28:S95-100.
10. Pereira CAC, Viegas CAA, Alves RR. Capacidade de Difusão de Monóxido de Carbono, em "Diretrizes Brasileiras para Testes de Função Pulmonar". J Bras Pneumologia. 2002;28:S122-38.

4 Métodos Diagnósticos por Imagem em Doenças Respiratórias

Marcelo Buarque de Gusmão Funari
Miguel José Francisco Neto
Rodrigo Caruso Chate

SUMÁRIO

Introdução

Vários são os métodos de imagem empregados na investigação de doenças respiratórias e torácicas que afetam as vias respiratórias. Neste capítulo, serão tratados dos mais frequentemente empregados: radiografia convencional, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM), medicina nuclear, tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) e ultrassonografia (US). Também as variantes técnicas desses métodos de imagem serão aqui abordadas, com ênfase naquelas mais modernamente empregadas. Técnicas em desuso, como a broncografia e a arteriografia convencional para fins diagnósticos, não serão consideradas.

Radiografia convencional

Nas últimas décadas, o enorme progresso dos métodos diagnósticos por imagem tem desafiado e mesmo superado a capacidade diagnóstica da radiografia do tórax. No entanto, esta persiste como o mais importante método diagnóstico das patologias torácicas, é o primeiro e mais frequente exame solicitado para tal fim. Contribuem para isso a enorme experiência adquirida com essa técnica ao longo de mais de um século, o baixo custo, a baixa dose de radiação, a grande disponibilidade e a facilidade em realizá-la, mesmo à beira do leito.

De acordo com as normas propostas pelo Colégio Americano de Radiologia[1], podem ser consideradas como principais indicações da radiografia do tórax:

- Sinais e sintomas relacionados aos sistemas respiratório e cardiovascular, assim como ao trato digestivo alto e ao sistema musculoesquelético torácico.
- Acompanhamento de doenças torácicas previamente diagnosticadas, com o objetivo de avaliar melhora, resolução ou piora.
- Estadiamento de neoplasias torácicas e extratorácicas.
- Avaliação pré-operatória de pacientes com sintomas cardíacos ou respiratórios, ou que sejam de risco para patologias torácicas que possam comprometer o sucesso da cirurgia ou aumentar a morbimortalidade perioperatórias.
- Monitoramento de pacientes com aparelhos de suporte à vida e pacientes que tenham sido submetidos à cirurgia torácica ou outro procedimento intervencionista.
- Em obediência a determinações governamentais envolvendo a saúde pública.

Incidências

As mais eficazes e largamente empregadas incidências para avaliação radiológica do tórax são a posteroanterior (PA) e o perfil, realizadas com o paciente em pé. A incidência anteroposterior é feita principalmente em crianças e adultos debilitados, sem condições de permanecer em pé, feitas na posição sentada ou deitada[2,3].

Outras incidências, antes largamente utilizadas, mostram-se hoje suplantadas principalmente pela TC. A incidência lordótica, por exemplo, é realizada com o paciente em pé e com a inclinação da radiografia de aproximadamente 15º em direção cranial, o que pode ser obtido tanto pela inclinação do tubo de raios X (RX) como fazendo que o paciente fique inclinado posteriormente, apoiando sua cintura escapular sobre o chassi radiográfico. Com isso, as clavículas e os primeiros arcos costais não se sobrepõem aos ápices pulmonares, que passam a ser mais bem vistos. Tal incidência era muito empregada para melhor localização e caracterização de imagens que se sobrepunham aos ápices pulmonares na incidência convencional, assim como para caracterização de condensações e atelectasia do lobo médio. A incidência em decúbito lateral com raios horizontais é realizada com o paciente deitado sobre um dos lados. Tem por objetivo diagnosticar pequenos derrames pleurais, invisíveis à radiografia em pé, e também avaliar se encontram-se livres. Incidências oblíquas, antes muito utilizadas para localização de lesões e avaliação do coração, hoje praticamente são utilizadas apenas para avaliação de fraturas costais.

Técnica

A radiografia deve ser obtida com o paciente em inspiração máxima, próximo à capacidade vital total. Com isso, o maior volume possível de pulmão é radiografado sem a superposição das demais estruturas torácicas, e pode-se ter uma avaliação grosseira do volume pulmonar.

A radiografia do tórax em expiração pode ser obtida com o objetivo de avaliar aprisionamento aéreo e também no diagnóstico de pequenos pneumotórax, uma vez que a redução do volume do tórax torna o volume do pneumotórax relativamente maior, aumentando a distância entre as pleuras parietal e visceral.

O paciente deve ser posicionado em pé, de costas para o tubo de RX, uma vez que a incidência PA da radiografia é preferível à anteroposterior, pois deixa o coração e as demais estruturas mediastinais mais próximas ao chassi radiográfico, evitando os efeitos de magnificação e distorção. Pelo mesmo motivo, a incidência em perfil é rotineiramente feita com o lado esquerdo do paciente junto ao chassi radiográfico (perfil esquerdo), de forma a deixar o coração o mais próximo possível do filme.

O paciente deve apoiar os braços na cintura e mover os ombros o mais para a frente possível, de modo que as escápulas projetem-se lateralmente ao tórax.

A distância entre o foco de RX e o chassi radiográfico (distância foco-filme) deve ser, no mínimo, de 1,80 m, também com o objetivo de minimizar o efeito de magnificação causado pelo trajeto divergente dos RX (Figura 1).

A exposição do filme deve ser tal que o pulmão se apresente medianamente cinza, entre o branco absoluto e o preto absoluto. Devem-se visualizar os vasos pulmonares atrás do coração e deve-se ser capaz de delinear as vértebras da metade superior da coluna torácica[4] (Figura 2).

Para a radiografia em PA, a dose de radiação de entrada na pele não deve exceder 0,3 mGy, e o tempo de exposição não deve exceder 40 milissegundos, para evitar artefatos decorrentes da movimentação das estruturas torácicas[2].

Técnicas com alta quilovoltagem são preferíveis, uma vez que, nessa situação, os coeficientes de absorção dos RX dos ossos e das partes moles se aproximam, de modo que os ossos obscurecem menos o pulmão subjacente. Além disso, a maior penetração dos RX com alta quilovoltagem permite melhor caracterização das vias aéreas no mediastino e dos vasos pulmonares retrocardíacos. Com alta quilovoltagem, o tempo de exposição é menor, permitindo melhor definição das estruturas móveis do mediastino[5].

Radiografia de tórax no leito

O número de radiografias de tórax realizadas no leito cresceu de forma significativa em decorrência do aumento do número de unidades de terapia intensiva (UTI) e de procedimentos cardiovasculares complexos que necessitam de monitoramento constante. Em muitos hospitais, este número corresponde a 40 a 50% de todas as radiografias de tórax, apesar das atuais controvérsias existentes a respeito do uso rotineiro em ambientes de UTI[2,6,7]. A vantagem da radiografia no leito é que o paciente não precisa ser transportado até o serviço de radiologia.

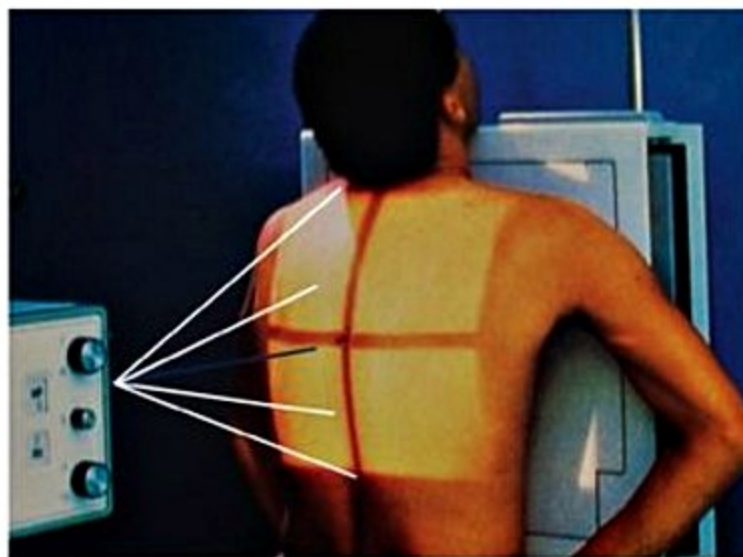
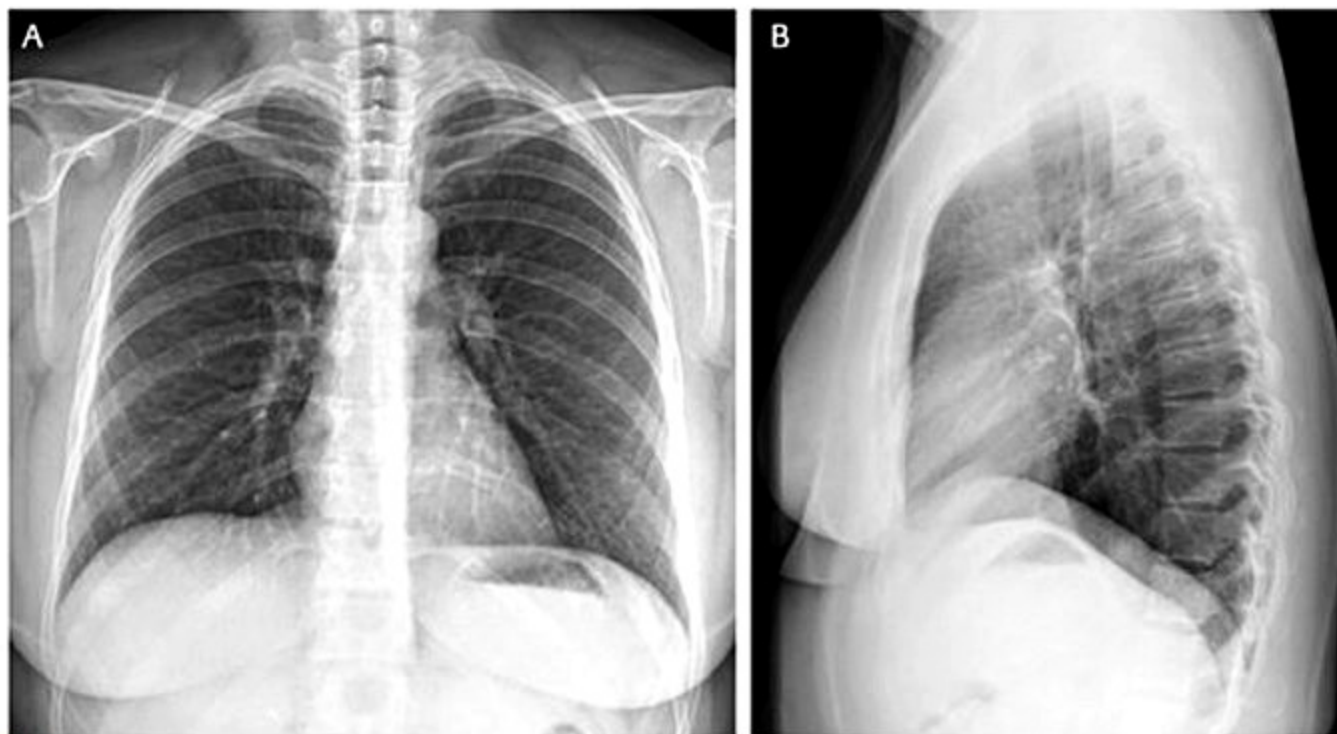



Figura 1. Posicionamento adequado para realização da radiografia de tórax em PA. Os punhos devem estar apoiados na cintura e os ombros forçados para a frente, de modo a tirar as escápulas de cima dos campos pulmonares. Observe que a direção dos feixes de RX é divergente (representada pelas linhas brancas), de sorte que, quanto mais perto estiver a estrutura a ser radiografada do filme radiológico e mais longe estiver da fonte de RX, menor será sua magnificação.

■ **Figura 2.** Radiografia do tórax em PA (A) e perfil (B) normais. São critérios de boa técnica que os pulmões tenham uma densidade homogênea de cinza entre o branco e o preto absolutos. Em (A), as escápulas não devem se sobrepor aos campos pulmonares; os pulmões devem estar inspirados o suficiente para que neles se projetem pelo menos 6 arcos costais anteriores, e os vasos pulmonares atrás do coração devem ser visualizados.

No entanto, várias são as desvantagens dessa técnica em relação à radiografia em posição ereta, que sempre deve ser preferida à supina[2,3,8,9]:

- Menor distância foco-filme (recomendado 100 a 125 cm), acarretando magnificação do coração e mediastino superior.
- Menor quilovoltagem (recomendado 80 a 100 kV), pois os aparelhos portáteis não são tão potentes quanto os convencionais, salientando, dessa forma, as diversas estruturas torácicas que se sobrepõem aos pulmões.
- Os tempos de exposição também são maiores, levando ao borramento das estruturas móveis do tórax, agravado pelo fato de se tratar de pacientes em geral não colaborativos, incapazes de manter apneia e inspiração profunda no momento da exposição.
- O posicionamento do paciente acamado é mais difícil, resultando em exposições rodadas.

Deve ser lembrado que, além da questão da magnificação das estruturas mediastinais, o volume sanguíneo pulmonar também aumenta em aproximadamente 30% da posição ereta para a supina; nesse caso, é preciso muito cuidado para não se interpretar tais fenômenos como patológicos. Para evitá-los, uma prática comum em ambientes de UTI é realizar as radiografias no leito com o paciente semiereto, ou seja, com a cabeceira da cama elevada (Figura 3).

■ **Figura 3.** Radiografia do tórax no leito. Observe que, comparativamente à Figura 2, os pulmões estão menos insuflados, aproximando as costelas entre si, o mediastino parece alargado e as sombras vasculares pulmonares estão mais proeminentes, fenômenos estes que traduzem as limitações da radiografia feita no leito com o paciente em posição supina.

Radiografia digital

Com a moderna tendência de se manter em meio eletrônico todo o processo de aquisição, interpretação, disponibilização e arquivo das imagens médicas, técnicas de obtenção digital da radiografia de tórax têm sido desenvolvidas, as quais devem substituir a imagem radiográfica analógica.

Muitos estudos têm abordado a questão da resolução espacial da imagem digital quando comparada à convencional analógica[3,10,11]. Apesar de o maior número possível de pixels ser desejável na imagem digital a fim de que a resolução seja idêntica à analógica, há que se estabelecer um compromisso entre a qualidade da imagem e o

Figura 4. Sistema de RX com uso de placa de fósforo. O chassi radiográfico (aqui mostrado aberto em A e B), em vez de conter uma película de filme, contém uma placa de fósforo (setas em A e B). Após a exposição do chassi aos raios X, ele é processado por uma leitora (aparelho em C), a qual reconstrói a imagem digital, que aparece na tela ao seu lado (seta).

custo de armazenamento e a dificuldade de manipulação, os quais são crescentes com o maior tamanho da imagem. Vários estudos têm comparado a radiografia de tórax analógica com imagens digitais de diferentes tamanhos. A maioria dos sistemas utiliza imagens com tamanho 2 K (2.000 × 2.000 pixels), tamanho este que parece ter um satisfatório balanço entre custo e qualidade da imagem. No que se refere à visualização, monitores com tamanho 2 K têm também se mostrado eficazes[12,13].

Dois sistemas são mais empregados na prática clínica: o chassi com placa de fósforo e o detector de selênio[3].

Placa de fósforo

Nesse sistema, o chassi radiográfico convencional (que abriga o filme radiográfico) é substituído por outro, com morfologia e tamanho praticamente idênticos, o qual abriga uma placa de fósforo no interior. Essa placa tem a capacidade de armazenar a energia dos RX incidentes, criando uma imagem latente. O chassi, então, é colocado em uma leitora a laser que transforma essa energia em luz, captada por um fotomultiplicador e transformada em sinal digital. A placa de fósforo é reutilizável, pois a imagem latente é apagada quando exposta à luz branca.

Tal sistema tem relativamente baixa capacidade de absorção de RX, de modo a necessitar de iguais ou levemente superiores doses de radiação, quando comparadas à radiografia convencional (Figura 4).

Detector de selênio

Nesse sistema, os aparelhos radiológicos possuem uma placa de selênio que é estimulada pelos RX, criando uma carga eletrostática, a qual é diretamente captada por detectores a partir dos quais a imagem é formada, enquanto a placa de selênio é descarregada (Figura 5). Uma vantagem dessa tecnologia é a grande capacidade do selênio de absorção dos fótons de RX, com o consequente potencial de significativa redução de dose de radiação.

Uma inequívoca vantagem da técnica digital é a latitude de exposição muito superior, o que permite imagens diagnósticas em amplo espectro de exposição. Com isso, reduz-se em muito o número de repetições de exames, o que é particularmente oportuno em situações em que a técnica radiográfica é sujeita a muitas variações, como a radiografia no leito.

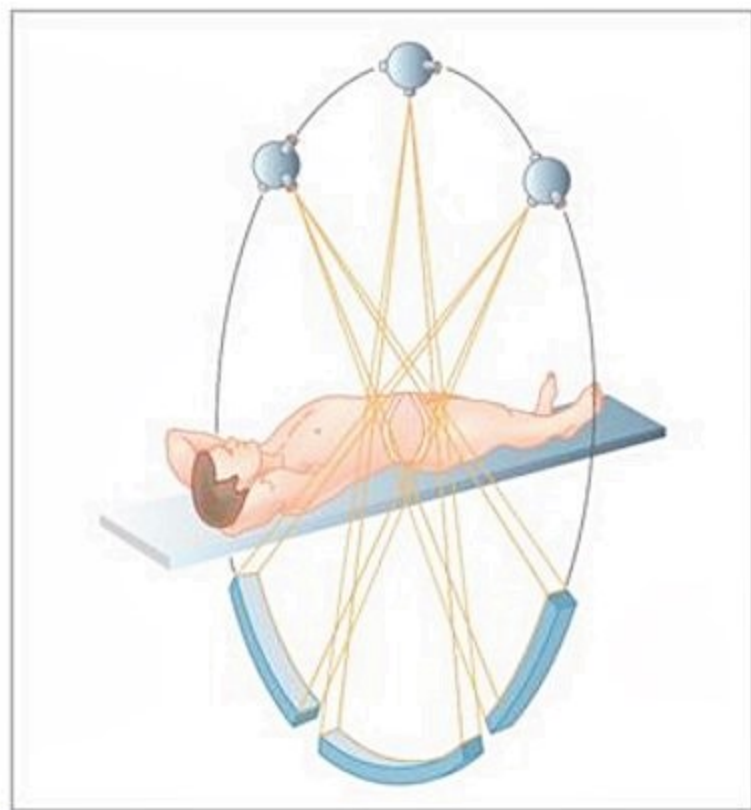
Figura 5. Aparelho de RX com detector de selênio. Por este sistema, o RX, após ser emitido pelo tubo de RX (seta) e atravessar o paciente na mesa (*), impressiona não mais um chassi radiográfico, mas sim uma placa de selênio, no tambor abaixo da mesa, a partir de onde a imagem é diretamente reconstruída, daí também essa técnica ser conhecida pelo nome de DR (*direct radiography*).

Detector *flat-panel*

O detector *flat-panel*, uma tecnologia mais moderna para aquisição de imagens radiográficas digitais, é fabricado em um substrato de vidro monolítico, sobre o qual é depositada uma fina camada de silicone amorfo, em seguida coberta com iodeto de césio estruturado e envolta por um invólucro de proteção. Quando o feixe de RX atinge a camada de iodeto de césio, a energia dos fótons in-

cidentes nesse material é transformada em luz, por sua vez coletada como carga elétrica pelos fotodiodos da matriz de transistores da película de silicone amorfo. Cada pixel é lido por meio de amplificadores no sistema eletrônico de coleta, formando uma imagem posteriormente corrigida e processada segundo especificações do aparelho, assim originando uma imagem radiográfica final. Estudos realizados com a finalidade de avaliar o desempenho desse sistema que utiliza o detector *flat-panel* indicam que as radiografias digitais obtidas com essa tecnologia apresentam excelente uniformidade, reprodutibilidade e linearidade, com qualidade superior à previamente observada com os aparelhos que utilizam detectores de fósforo[14]. Tais melhorias se somam às vantagens inerentes à tecnologia digital, já desfrutadas com os sistemas anteriores, que incluem a possibilidade de fazer ajustes à aparência da radiografia obtida, facilidade de transmissão de dados e armazenamento digital.

Tomografia computadorizada

A TC é um método que se baseia no princípio de que imagens das estruturas internas do corpo podem ser obtidas por múltiplas projeções. Dessa forma, o aparelho consiste em uma fonte de RX e em uma fileira de detectores colocados em um aro, no interior do qual está o paciente. Esse tubo de RX roda, ao longo do aro, em torno de cada plano perpendicular ao corpo do paciente, a espessura do plano é determinada pela colimação (espessura) do feixe de RX. Ao mesmo tempo que roda, o tubo emite RX, os quais, após atravessarem e serem atenuados pelas estruturas corpóreas do paciente, são captados por detectores, também presentes nesse aro, diametralmente opostos ao tubo de RX, o que resulta em múltiplas projeções das estruturas corpóreas presentes nesse plano de corte. A partir das informações obtidas, a imagem é matematicamente construída (Figura 6).

As imagens obtidas são uma representação bidimensional de uma fatia (corte) tridimensional, perpendicular ao maior eixo do corpo, sendo a terceira dimensão representada pela espessura dessa fatia ou corte. Cada imagem é composta por uma matriz de pelo menos 512 × 512 pixels, o menor ponto de uma imagem. Vale lembrar que o pixel tem também uma terceira dimensão, representada pela espessura do corte, que é denominada voxel (voxel = pixel × espessura do corte), de sorte que a resolução da imagem será tanto maior, quanto menor for a espessura do corte, pois menor será o tamanho do voxel (Figura 7). Ao contrário do RX convencional, as estruturas examinadas não se sobrepõem umas às outras (por exemplo, costelas projetando-se sobre o parênquima pulmonar), podendo ser individualmente analisadas[2,3].

A TC convencional do tórax consiste em uma série de cortes obtidos durante a apneia. Após cada corte, o paciente volta a respirar, enquanto a mesa sobre a qual ele está deitado movimenta-se para a posição seguinte. Tipicamente, a rotação do tubo de RX para geração de uma imagem dura 1 segundo, havendo um intervalo de aproximadamente 5 a 10 segundos entre a obtenção de cada imagem. Na TC convencional do tórax, a espessura de corte também varia entre 0,5 e 10 mm, de acordo com a capacidade de cada equipamento e com as necessidades de cada exame e região anatômica estudada. Ao longo das últimas décadas, com a grande evolução tecnológica e progressiva redução de custos, os tomógrafos convencionais vêm sendo amplamente substituídos pelos helicoidais e com múltiplas fileiras de detectores, especialmente nos grandes centros.

Figura 6. Esquema mostrando o processo de aquisição das imagens em tomografia, por meio do qual o tubo de RX gira em torno de determinado plano transversal do paciente, gerando informações a partir de múltiplas projeções, as quais formarão o substrato para a reconstrução matemática da imagem.

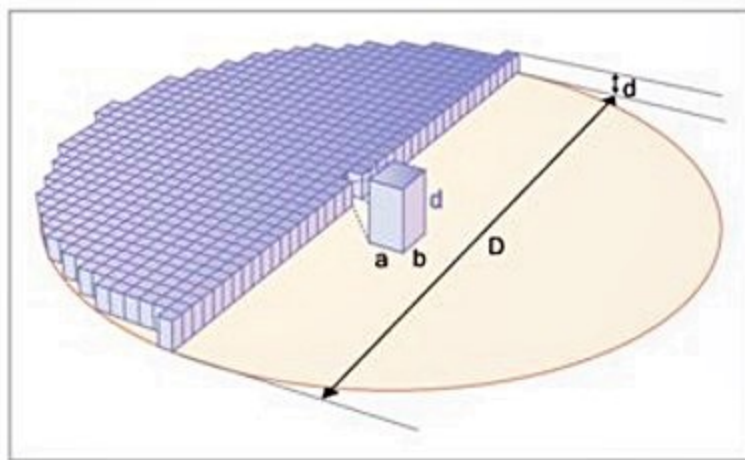



Figura 7. Desenho esquemático da imagem tomográfica, a qual é formada em uma matriz em que cada um dos pequenos quadrados representam um pixel. Na verdade, cada pixel tem ainda um diâmetro d, que é determinado pela espessura do corte. Quanto maior a espessura do corte, maior o pixel e, portanto, menor a resolução da imagem.

Na TC helicoidal, o tubo de RX permanece rodando, enquanto a mesa se movimenta continuamente. Desse modo, o feixe de RX traça no paciente uma exposição na forma helicoidal ou espiral, daí o nome dessa técnica tomográfica. Com a TC helicoidal, é possível estudar todo o tórax em uma única apneia. A natureza contínua da aquisição de um grupo de imagens significa uma verdadeira aquisição volumétrica destas, de modo que elas podem ser reconstruídas em planos outros que não o transversal, com semelhante resolução.

Na TC com múltiplas fileiras de detectores (TC multislice ou TCMD), a aquisição das imagens se faz também de forma helicoidal, com a diferença que, em vez de os RX emergentes do paciente impressionarem uma única fileira de detectores, eles impressionam uma série delas. Os aparelhos TCMD atuais são munidos de fileiras de detectores em número de 4 a 320. Também a rotação do tubo se faz mais rapidamente, abaixo de 1 segundo. Dessa forma, o tempo de aquisição de um exame cai drasticamente, o que permite obter imagens de 0,5 mm de todo tórax em menos de 10 segundos com os aparelhos com maior número de detectores. A rápida aquisição das imagens (alta resolução temporal) permite que imagens mais finas possam ser rotineiramente obtidas, melhorando em muito a resolução espacial do exame. Com os tomógrafos de 16 a 64 fileiras de detectores, imagens com espessura de 0,5 a 1 mm podem ser rotineiramente obtidas. Altas resoluções dos tipos espacial e temporal permitem que pequenas e móveis estruturas torácicas possam ser estudadas com perfeição, como é o caso das artérias coronárias. Com aparelhos de 256 fileiras de detectores ou mais, é possível, por exemplo, adquirir imagens de 0,5 mm de todo o coração em um único batimento cardíaco. As reconstruções das imagens em planos outros que não o transversal também geram imagens com qualidade muito superior à técnica espiral convencional, já possuindo resolução idêntica às imagens-fonte transversais (Figura 8). Da mesma forma, as técnicas de reconstrução tridimensional dos volumes de imagem obtidos se desenvolveram de modo a se tornarem largamente disponíveis nos tomógrafos mais modernos, e de relativamente fácil execução (Figura 9).

A associação entre rapidez e aquisição volumétrica das imagens impulsionou em muito o papel da TC na avaliação das estruturas vasculares, inclusive com melhor aproveitamento do contraste injetado endovenosamente, o que pôde ser feito com menor volume e, ainda assim, com superior contrastação da luz vascular[15]. A TC é hoje o método de escolha para a avaliação de patologias vasculares do tórax, como aneurisma e dissecção da aorta e tromboembolismo pulmonar[16-18].

A

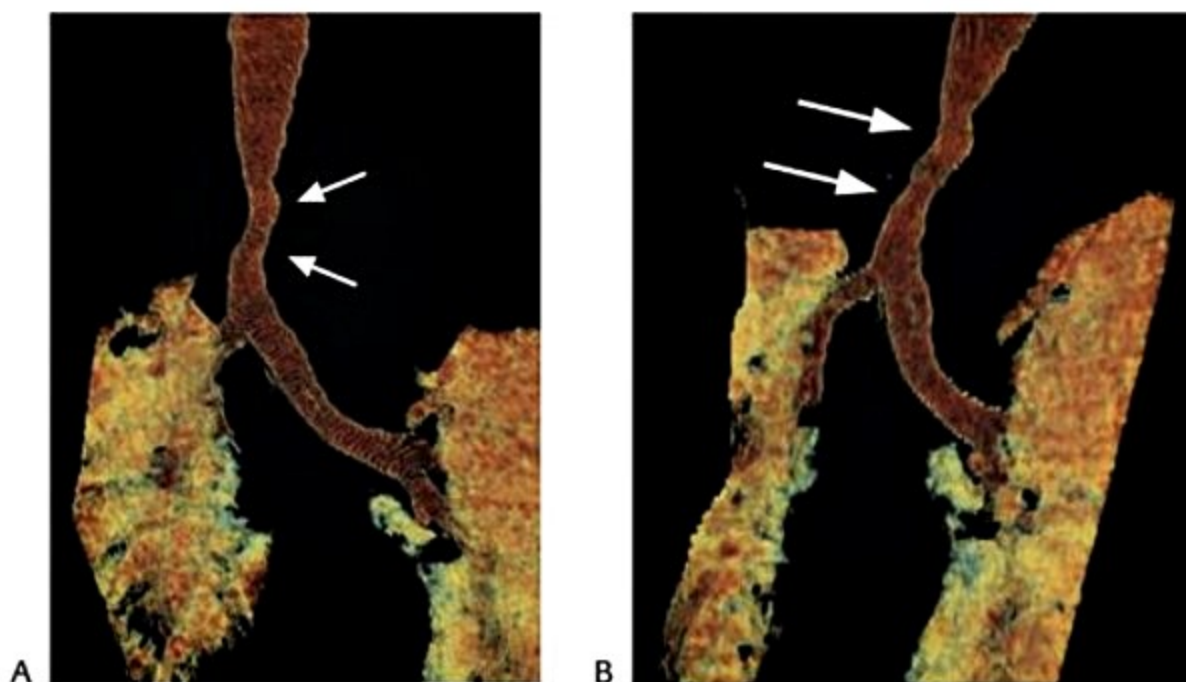
B

Figura 8. Reconstruções coronais do tórax de um paciente com carcinoma espinocelular cavitado do ápice pulmonar direito (seta vermelha). Notar a perfeita delineação dos contornos da massa e sua relação com a fossa supraclavicular e estruturas mediastinais, em A. Em B, observar a nítida invasão do brônquio-fonte direito e sua exata relação com a carina.

Técnica

Vários fatores técnicos têm importante influência no resultado final do exame. Daí a premente necessidade de um bom canal de comunicação entre o médico solicitante e o serviço de tomografia, a fim de que tais parâmetros possam ser ajustados aos objetivos diagnósticos do exame. Os principais fatores de maior interesse para o clínico são a espessura de corte, os filtros de reconstrução da imagem, os modos de apresentação das imagens (janela e nível) e o uso do contraste.

Espessura de corte

A menor unidade da imagem é o voxel, e sua densidade ou atenuação corresponde à média da atenuação de cada uma das estruturas nele contidas. Como citado, o voxel é a representação tridimensional do pixel, a terceira dimensão é a espessura da imagem. Dessa forma, quanto maior for a espessura de corte, menor será a resolução. A melhor espessura deve advir de um balanço entre o ta-

■ **Figura 9.** Reconstruções tridimensionais da árvore traqueobrônquica em duas diferentes projeções, obtidas pela técnica de múltiplas fileiras de detectores (TCMD). Observe a excelente qualidade diagnóstica das imagens com estreitamento irregular do terço inferior da traqueia (setas), decorrente de tuberculose prévia.

manho da estrutura a ser analisada e o número de cortes necessários para estudá-la. Tipicamente, nos modernos aparelhos TCMD, há a tendência de se trabalhar com espessura de corte entre 0,5 e 1 mm.

No parênquima pulmonar, cortes de alta resolução são definidos como aqueles com espessura inferior a 2 mm, para que sejam capazes de bem caracterizar o parênquima pulmonar, os pequenos brônquios mais periféricos e discretas alterações, tanto bronquíolo-alveolares como intersticiais, no nível do lóbulo pulmonar secundário. Com o advento dos tomógrafos de múltiplos detectores, tem se tornado corriqueiro o estudo do parênquima pulmonar com técnica de alta resolução, pela aquisição volumétrica do tórax com imagens reconstruídas com apenas 1 mm de espessura, que permitem uma avaliação bastante pormenorizada das pequenas estruturas que compõem o lóbulo pulmonar secundário.

Filtros ou algoritmos de reconstrução da imagem

Trata-se de um recurso utilizado para controlar a quantidade de borramento criada no processo de reconstrução da imagem. Filtros de alta frequência espacial proporcionam melhor resolução, são ideais para avaliação do parênquima pulmonar e, por isso, rotineiramente usados para esse fim. Como desvantagem, causam também maior ruído e decréscimo do contraste da imagem, o que não chega a ser um problema no pulmão, pois já há naturalmente uma grande diferença de densidade entre o parênquima pulmonar normal e eventuais patologias. Já o mediastino é avaliado a partir de imagens reconstruídas com algoritmos de média a baixa frequência espacial, resultando em imagens com pouco menos resolução, porém com menor ruído e mais contraste, permitindo melhor delineação das estruturas, assim como de eventuais patologias (Figura 10).

Modos de apresentação da imagem: janela e nível

O contraste das imagens tomográficas é muito superior ao contraste da radiografia convencional. Enquanto esta última só reconhece quatro densidades básicas (ar, gordura, água e osso), a TC é capaz de reconhecer milhares de tons de cinza (também conhecidos por densidades, coeficientes de atenuação ou simplesmente atenuação) entre o branco e o preto absolutos, tons estes medidos em unidades Hounsfield (UH), em homenagem a Sir William Hounsfield, o inventor da TC. Assim, o ar na luz da traqueia, por exemplo, tem densidade de -1.000 UH (preto absoluto); o parênquima pulmonar normal, aproximadamente –800 UH; e o osso, 700 UH (branco absoluto). Como em uma única imagem só se reconhecem visualmente 256 tons de cinza, não é possível visualizar simultaneamente o pulmão, os ossos e as estruturas mediastinais e da parede torácica. Para caracterizar tão grande número de densidades em uma limitada escala de cinza, é preciso selecionar o valor de atenuação aproximado da estrutura que se quer analisar. Esse valor é denominado nível. A seguir, o computador é instruído a colocar a escala de cinza em determinados valores de atenuação ou densidade, acima e abaixo, e tendo como centro o nível escolhido. É a chamada janela. Para avaliação do pulmão, são normalmente usados um nível em torno de –750 UH e uma janela em torno de 1.500 UH, enquanto, para o mediastino, os valores de nível e janela são de, respectivamente, 40 a 60 UH e 250 a 450 UH[2,19].

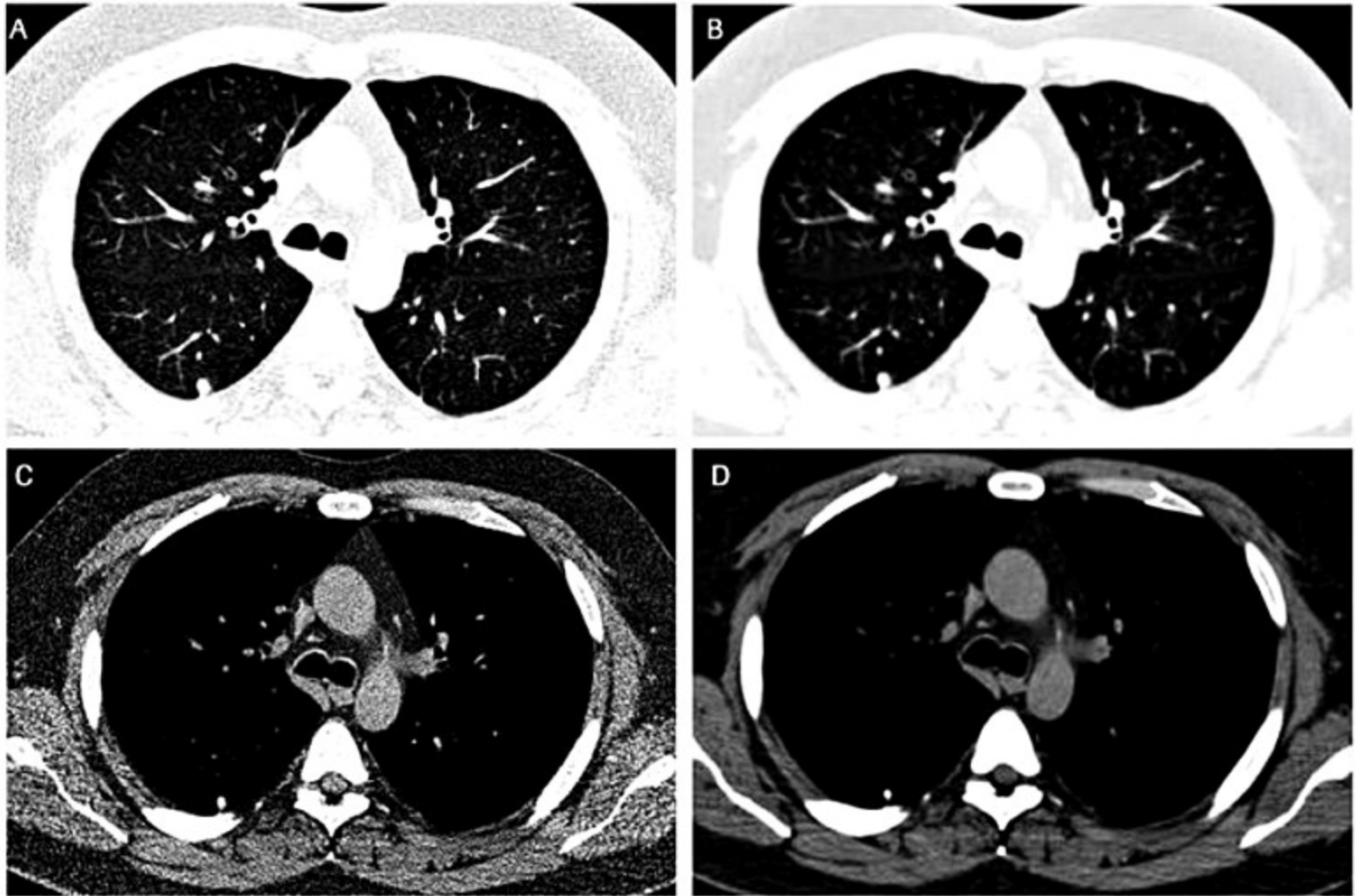



Figura 10. Imagens de um mesmo corte do tórax com janela e nível para pulmão (A e B) e para mediastino (C e D). Em A e C, as imagens estão reconstruídas com filtro de alta frequência espacial, enquanto em B e D são usados filtros de baixa frequência. Note que os vasos pulmonares em A estão bem melhor definidos do que em B, uma vez que filtros de alta frequência são mais próprios para as estruturas pulmonares. Já para o mediastino, ocorre o contrário: filtros de menor frequência espacial (D) tornam as imagens bem menos ruidosas que em C (na qual foi usado filtro de alta frequência). Observe também que, em A e B, como a janela e o nível estão próprios para visualização do pulmão, todas as demais estruturas do mediastino e parede torácica aparecem brancas. Já nas imagens C e D, com janela e nível próprios para mediastino, o pulmão aparece totalmente preto.

Contraste

Apesar da infinitamente superior resolução de contraste das imagens tomográficas, quando comparada à radiografia convencional, ainda há necessidade de injetar o meio de contraste iodado endovenosamente para que se possam caracterizar algumas patologias pela diferença de densidade com as estruturas normais. O uso do contraste é, por exemplo, obrigatório na avaliação das patologias vasculares, sem o qual não é possível a visualização de trombos na luz vascular (como nos casos de tromboembolismo pulmonar) ou *flaps* endovasculares (como nos casos de dissecção da aorta) (Figura 11).

O contraste tem a função não só de diagnosticar, como também de mais bem caracterizar determinados achados, por exemplo, a natureza sólida ou cística de determinada lesão mediastinal, ou a vascularização e o realce de uma neoplasia sólida pulmonar.

Dose de radiação

Vale a pena ser lembrado de que a dose equivalente de radiação de uma TC convencional, feita com 200 a 400 miliamperes (mA), é da ordem de 8 milisieverts (mSv), bem superior à dose de uma radiografia de tórax convencional, a qual é da ordem de 0,15 mSv. Muitos estudos têm avaliado a qualidade diagnóstica da TC com o uso de baixo mA (20 a 80 mA), com resultados bastante satisfatórios para a avaliação de nódulos pulmonares, e mesmo doenças infiltrativas crônicas, por meio de técnicas que reduzem significativamente as doses de radiação, aproximando-as daquelas usadas para obtenção de uma radiografia do tórax. Os aparelhos mais modernos também possuem mecanismos de modulação de dose que evitam a radiação desnecessária ao paciente.

Nos dias atuais, a dose de radiação da TC pode ser significativamente reduzida, seguindo o princípio ALARA (*as low as reasonable achievable*, tão baixo quanto razoavelmente exequível), combinando a indicação do exame com técnicas bem documentadas para diminuição da dose de radiação, como a redução do kV, redução do mA e o uso de aplicativos de reconstrução iterativa para redução da dose de radiação, estes últimos disponibilizados pelos fabricantes em conjunto com alguns dos tomógrafos de mais moderna tecnologia. O termo "iterativo" refere-se ao método de aproximações sucessivas e inúme-

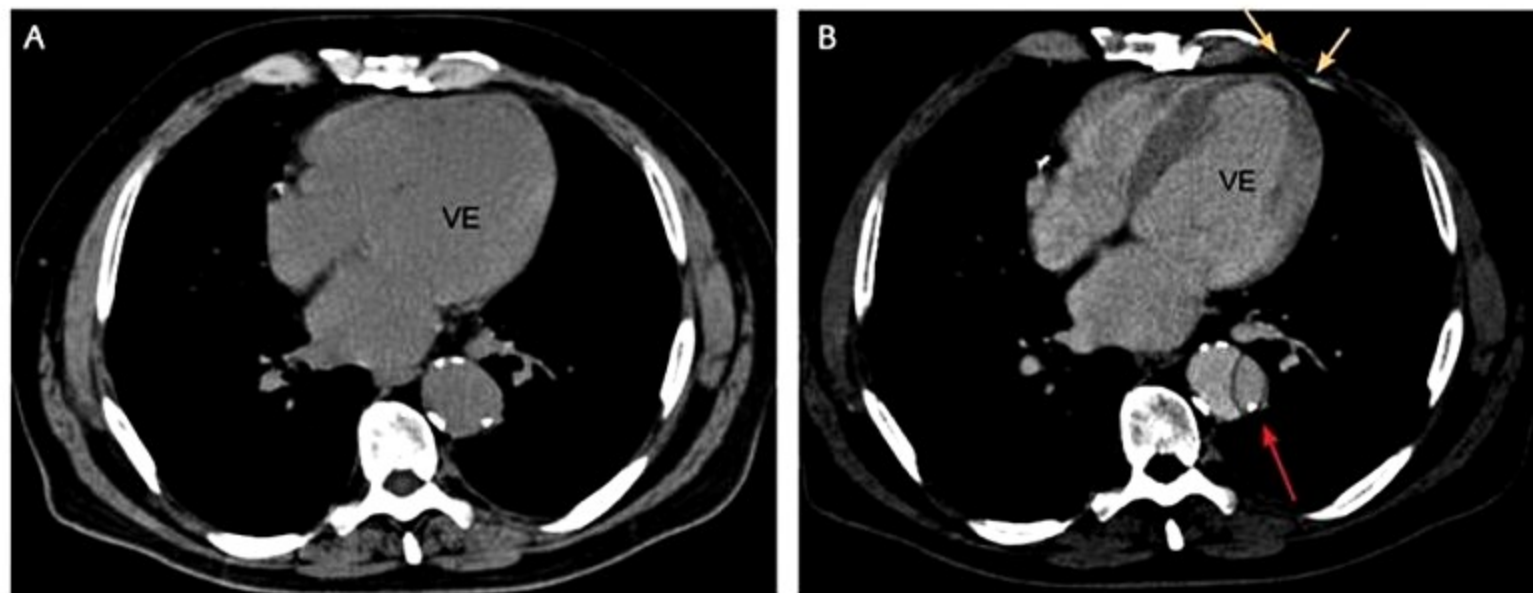



Figura 11. Mesma imagem de um tórax, antes (A) e após administração de meio de contraste EV (B). Note em B que existe uma falha de enchimento linear na luz da aorta descendente (seta vermelha), traduzindo uma dissecção, não evidente sem a injeção do contraste. Também após a injeção do contraste, consegue-se separar melhor o miocárdio da luz do ventrículo esquerdo (VE), caracterizando-se um afilamento e hipoatenuação do miocárdio no ápice cardíaco, denotativo de um infarto antigo (setas amarelas).

ras reconstruções até a concordância satisfatória com uma imagem inicial, selecionada de forma arbitrária. Com a crescente tendência de realização da TC com baixa dose de radiação, reduz-se o número de fótons atingindo os detectores, resultando em pior relação sinal-ruído e maior número de artefatos lineares de alta densidade (artefatos *strike*).

Os algoritmos de reconstrução iterativa são compostos por diversas operações, cujo objetivo é justamente reduzir os artefatos lineares de alta densidade causados pela redução do número de fótons e por fótons com energia reduzida. O processo de reconstrução iterativa acaba por diminuir de forma significativa o ruído das imagens, que, dessa forma, parecem ter sido adquiridas sem os mecanismos para redução da dose de radiação. Os aplicativos de reconstrução iterativa, que representam grande diferencial nos dias de hoje, são capazes de eliminar até 50% do ruído da imagem, permitindo reduções das doses de radiação de até 65%[20].

Mesmo à luz dos grandes avanços tecnológicos das últimas décadas, devem-se procurar, sempre, critérios bem definidos para indicação de exames tomográficos, principalmente nos pacientes mais jovens que necessitarão de exames seriados de controle; o intervalo entre exames tomográficos, assim como a utilização de métodos diagnósticos alternativos devem ser, sempre que possível, considerados conjuntamente entre o clínico e o radiologista[2,21-23].

Ressonância magnética

A RM é uma técnica baseada no princípio de que os átomos que possuem um número ímpar de prótons ou de nêutrons, ou que a soma dos prótons e nêutrons seja ímpar, quando colocados no interior de campo magnético e estimulados por ondas de radiofrequência, são capazes de reemitir parte da energia absorvida, fenômeno denominado ressonância nuclear magnética. Tal fenômeno, conhecido desde o final da Segunda Guerra Mundial, ganhou aplicação médica a partir do início dos anos 1980, quando se conseguiu, por meio de complexos cálculos matemáticos, determinar no tempo e no espaço a energia liberada por esses átomos e, dessa forma, transformá-la em imagem.

Apesar de vários átomos se prestarem ao efeito da ressonância magnética, como nitrogênio, carbono, fósforo e sódio, é o hidrogênio (H) o mais usado na prática clínica, por ser o mais abundante no organismo, o que garante maior intensidade do sinal das imagens[2,3,24].

Tempos de relaxamento

Quando o paciente é colocado no interior de um alto campo magnético, os íons H tendem a ficar alinhados a esse campo. Quando uma onda de radiofrequência é aplicada a uma "fatia" desse paciente, está se colocando energia nesse sistema; esse processo permite que os íons H, antes alinhados com o campo magnético (posição vertical), inclinem-se à posição horizontal. Assim, quando a onda de radiofrequência é suspensa, os íons H tendem a voltar ao estado primitivo de menor energia. O tempo que decorre para que voltem a assumir a posição inicial é conhecido como tempo de relaxamento. Ora, ao se passar de um estado de maior para menor energia, esta energia extra é liberada na forma de um sinal, a partir do qual se constroem as imagens.

Vale ser lembrado aqui que os íons H representam partículas carregadas e que, portanto, podem ser representadas como um vetor (↑). A direção desse vetor, quando submetido ao alto campo magnético do aparelho de RM, é vertical, alinhada a ele (↑). Na duração da onda de radiofrequência, tais íons ou vetores assumem a posição

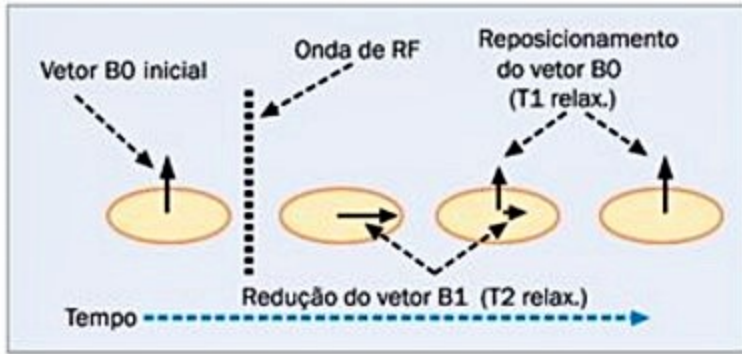



Figura 12. Ilustração da maneira pela qual obtêm-se os dois tempos de relaxamento de determinado tecido. Em um primeiro momento, antes da aplicação de uma onda de radiofrequência, o vetor do íon hidrogênio está alinhado verticalmente com o campo magnético do aparelho de RM (vetor B0 inicial). Ao se aplicar uma onda de radiofrequência (onda de RF), esse vetor assume a posição horizontal. Quando cessa a onda de radiofrequência, o mesmo vetor tende a voltar ao seu estado vertical. O tempo que esse vetor leva para reassumir sua posição no eixo vertical (reposicionamento do vetor B0) diz respeito ao seu tempo de relaxamento T1. Ao mesmo tempo em que o vetor cresce no eixo vertical, ele também se reduz no eixo horizontal (redução do vetor B1). O tempo que ele leva para decair no eixo horizontal é conhecido por tempo de relaxamento T2.

horizontal (→). Com base nesses conceitos, pode-se entender o tempo de relaxamento de duas maneiras: o tempo de recrescimento do vetor no eixo vertical e o tempo de decaimento do vetor no eixo horizontal (Figura 12), quando a onda de radiofrequência é suspensa. O primeiro é conhecido como tempo de relaxamento T1, e o segundo T2. Os tempos de relaxamento T1 e T2 variam de acordo com a natureza de cada tecido do organismo. No entanto, a significativa sobreposição do sinal das estruturas normais e patológicas não permite, de modo geral, que tais características possam ser usadas como fator específico de determinada patologia.

Quanto mais longo for o tempo que determinado tecido leva para readquirir a magnitude original no eixo vertical, menor será o sinal em T1. Exemplos extremos são água e gordura, a primeira apresenta longo T1 e, portanto, baixo sinal nas sequências pesadas em T1. Já a gordura apresenta rápido T1 e, portanto, alto sinal nas mesmas sequências.

Já o tempo de relaxamento T2 refere-se ao tempo de decaimento do sinal do vetor no eixo longitudinal, de sorte que, quanto mais rápido for esse decaimento, menor será o sinal da substância nas imagens pesadas em T2. Quanto mais longo for o decaimento, maior será o sinal. Exemplo do primeiro é o músculo, e do segundo, a água[2,3,24] (Figura 13).

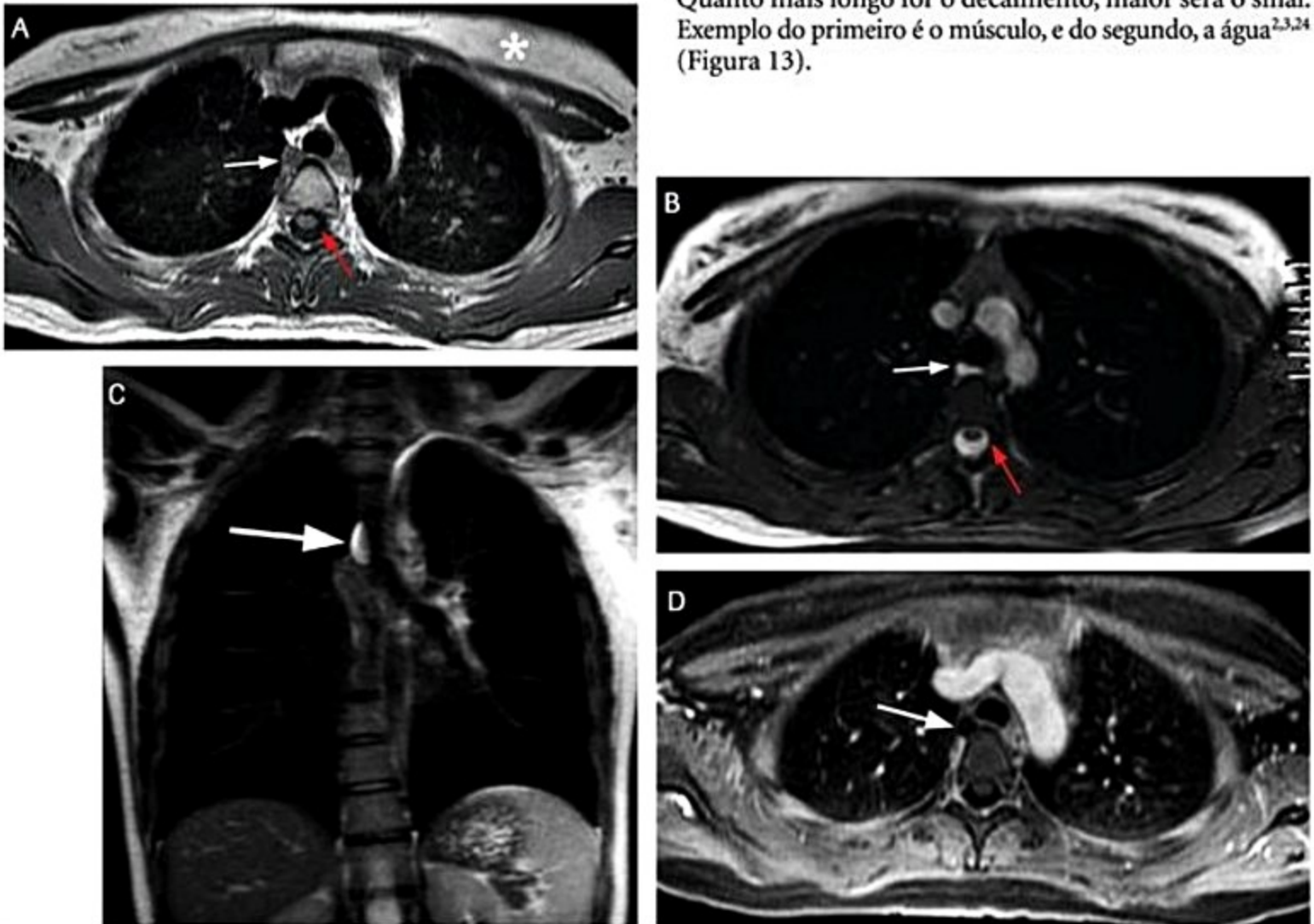



Figura 13. RM do tórax em T1 (A), T2 axial (B), T2 coronal (C) e T1 pós-contraste, com supressão de gordura (D). Observe que o liquor cefalorraquiano tem baixo sinal em T1 (seta vermelha em A) e alto sinal em T2 (seta vermelha em B). A gordura (* em A) possui alto sinal em T1 e T2, porém apresenta baixo sinal na sequência T1 com supressão de gordura (D). As setas brancas em todas as imagens apontam para uma estrutura no mediastino posterior com baixo sinal em T1, alto sinal em T2 (como se comporta a água) e sem realce ao contraste (persiste com baixo sinal em D), caracterizando-se então como um cisto.

Técnica

A RM do tórax apresenta dois grandes problemas particulares: a movimentação das estruturas torácicas em decorrência dos batimentos cardíacos e da respiração, e a extremamente baixa densidade de íons H no pulmão normal. A este último fator deve ser somado o efeito de suscetibilidade magnética causado pela ampla interface entre ar e tecido do pulmão, o que torna a avaliação deste órgão extremamente limitada.

Atualmente existem várias sequências de RM desenvolvidas de forma que não é possível descrever um único protocolo de exame para o tórax, já que varia de acordo com o objetivo diagnóstico do exame.

Sequências rápidas, que podem ser realizadas em uma apneia, tornaram a questão da movimentação respiratória um problema menor, ao menos nos pacientes colaborativos. Sequências ligadas aos ciclos cardíaco e respiratório também são capazes de reduzir em muito a degradação da imagem, decorrente de movimento, embora tornem o exame mais complexo e longo.

Pela própria natureza, a resolução de contraste da RM é superior à da TC, o que equivale dizer que a diferença de sinal ou contraste entre as diversas estruturas é maior no primeiro que no segundo método (Figura 13). Como a intensidade de sinal das imagens na RM é proporcional ao volume de tecido presente no voxel e o ruído de fundo das imagens é constante dentro de todo o volume de tecido estudado, não é possível reduzir muito o tamanho do voxel, sob pena de não haver uma relação entre sinal e ruído da imagem adequada ao diagnóstico. Dessa forma, apesar de a resolução de contraste das imagens de RM ser superior à da TC, sua resolução espacial (tamanho e número de pontos que compõem a imagem) é menor[2,3].

Também para a RM foi desenvolvido um meio de contraste, à base de gadolínio, cuja farmacodinâmica é semelhante ao contraste iodado da TC: dissemina-se ao espaço extracelular, a partir do espaço intravascular, de excreção renal. Ou seja, estruturas muito vascularizadas e com maior espaço extracelular, além dos rins, apresentam maior realce no contraste, à semelhança do que ocorre na TC. O gadolínio realça as estruturas, por meio da redução do tempo de relaxamento T1.

Indicações

Em razão dos fatores técnicos citados, e também pelo preço elevado e pela menor disponibilidade, a RM tem se apresentado como um método de segunda escolha em relação à ecocardiografia (ECO) e à TC na avaliação das patologias torácicas, mesmo que, em algumas situações, apresente eficácia semelhante ou mesmo superior aos demais métodos. Em determinadas situações, as específicas características de sinal de uma lesão à RM podem ser de extrema valia na caracterização de sua natureza, como ocorre nos hematomas e nas lesões hemorrágicas[25] ou no caso de cistos de duplicação com alto conteúdo proteico[26].

Avaliação do coração e grandes vasos

As modernas técnicas de RM têm rivalizado com a ECO na avaliação das cardiopatias congênitas, tanto em crianças como, principalmente, em adultos, assim como na avaliação do pericárdio e de demais alterações morfológicas cardíacas, como na presença de tumores[2,27,28]. Também na avaliação funcional do coração (estenose e insuficiência valvar, contratilidade miocárdica, fração de ejeção etc.), a RM tem apresentado eficácia comparável à ECO. Tem ainda apresentado resultados muito animadores no que se refere à avaliação de viabilidade miocárdica em pacientes que sofreram eventos isquêmicos em decorrência de doença aterosclerótica coronariana[27,29].

A RM apresenta eficácia semelhante à TC na avaliação das patologias vasculares torácicas, como aneurisma e dissecção da aorta, tromboembolismo pulmonar e malformações, como a coarctação da aorta. De modo geral, seu papel é mais limitado quando comparada à TCMD, em situações de emergência, devendo, no entanto, ser considerada método de primeira escolha na avaliação de pacientes jovens, particularmente aqueles que deverão ser submetidos a múltiplos exames de controle, como na coarctação de aorta e na síndrome de Marfan, pelo fato de não utilizar radiação ionizante e o contraste ser menos tóxico que o iodado da TC[30,31].

Avaliação do mediastino e parede torácica

A RM pode ser considerada a segunda escolha em ralação à TC na avaliação do mediastino. Nos casos de câncer de pulmão, mostrou resultados superiores à TC. Na avaliação de invasão mediastinal, vascular e da parede torácica, e na avaliação do comprometimento linfonodal, apresentou resultados semelhantes à TC[2,32,33]. Saliente-se, contudo, que esses trabalhos foram feitos ainda antes da era TCMD. A grande diferença de sinal em T2 entre tumor viável (alto sinal) e fibrose (baixo sinal) constitui outra vantagem da RM na avaliação das massas mediastinais, particularmente no linfoma tratado. As lesões mediastinais, principalmente as císticas, podem ter o conteúdo aquoso mais bem caracterizado pela RM, dada à excelente resolução de contraste do método (Figura 13). Além da precisa diferenciação entre uma lesão mediastinal cística ou sólida, a RM representa, ainda, método ideal para a avaliação dos tumores neurogênicos, pela determinação de características de sinal e eventual extensão ao canal medular, devendo ser considerado método de primeira escolha para este fim[2,3,32].

Medicina nuclear

As principais indicações para os exames de medicina nuclear consistem na pesquisa de tromboembolismo pulmonar (TEP) – hoje em grande parte substituída pela TC, especialmente para pesquisa de TEP agudo, uma vez que a cintilografia V/Q ainda é importante na investigação de TEP crônico –, processos inflamatórios e infeccio-

sos, assim como em tumores. Os exames mais comumente pedidos para esses fins são a prova de ventilação/perfusão pulmonar, a cintilografia com gálio e o PET-CT.

Prova de ventilação/perfusão pulmonar (estudo V/Q)[2,34]

Este exame é feito, na maioria das vezes, injetando-se macroagregado de albumina ligado ao tecnécio 99m (99mTc-MAA), em veia periférica, para a parte do estudo que avalia a perfusão pulmonar. Obtêm-se, então, pelo menos seis imagens de ângulos diferentes dos pulmões (anterior, posterior, laterais esquerda e direita e oblíquas esquerda e direita), além de imagens oblíquas anterior e posterior, se estas se fizerem necessárias. Foi demonstrado em estudos com modelo animal que as imagens de perfusão são capazes de detectar mais de 95% dos êmbolos que obstruem totalmente as artérias com 2 mm ou mais. Apesar de bastante sensível, a prova de perfusão pulmonar é pouco específica para o diagnóstico de TEP, pois virtualmente qualquer doença parenquimatosa pulmonar – tumores, infecções, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma etc. – pode levar à redução da perfusão pulmonar.

Por esse motivo, foi acoplada à prova de perfusão a ventilação pulmonar obtida após a inalação de um gás radiativo (como o Xe133) ou, mais comumente, um aerossol ligado ao Tc99m. A razão para adicionar a prova de ventilação é o fato de a embolia pulmonar levar a defeitos de perfusão, mantendo íntegra a ventilação, ao contrário das doenças parenquimatosas pulmonares, em que os defeitos de perfusão normalmente são acompanhados de defeitos de ventilação (Figura 14). Já algumas outras patologias apresentam defeitos de ventilação mais acentuados que os de perfusão, como as obstruções de via aérea, impactações mucoides endobrônquicas, atelectasia e pneumonia. O exame de ventilação/perfusão tem a vantagem de não requerer a cooperação do paciente, podendo ser feito inclusive em pacientes sob ventilação mecânica.

Além de ter sido largamente usada para a avaliação do TEP, a prova de ventilação/perfusão pulmonar também se mostra útil em quantificar as atividades de perfusão e ventilação nos diversos lobos pulmonares, e em determinar a função de cada um, o que é importante na avaliação de pacientes com restrição pulmonar que tenham indicação para lobectomia ou pneumectomia, e nos casos de transplante de pulmão.

Mapeamento com gálio[2,35]

O uso do gálio (67G) tem reduzido em face do desenvolvimento dos demais métodos diagnósticos, particularmente a TC e o PET-CT. O exame consiste em injeção endovenosa de citrato de gálio e leitura dos locais de acúmulo, o que é feito idealmente entre 24 e 72 horas após a injeção, podendo ser feita uma primeira leitura depois de 4 horas, quando há urgência diagnóstica.

O acúmulo de 67G no tórax é um sinal sensível, mas pouco específico de inflamação e infecção, uma vez que várias entidades podem causá-lo, como síndrome do desconforto respiratório do adulto, pneumonia, reações a várias drogas, pneumoconioses, fibrose pulmonar idiopática, sarcoidose e pneumonia urêmica. Nos pacientes imunocomprometidos, o mapeamento com 67G tem maior sensibilidade que a radiografia no diagnóstico de processos inflamatórios. Em particular, o acúmulo difuso de 67G nos pulmões dos pacientes com aids com radiografia normal é altamente sugestivo de pneumocistose. Outras infecções associadas ao aumento da captação do gálio no cenário de imunocomprometimento são citomegalovirose, criptococose e linfoma. Quanto a este último, o mapeamento com 67G se mostrou muito eficaz no diagnóstico do comprometimento torácico, tanto na doença de Hodgkin como nos linfomas não Hodgkin, porém esse procedimento é hoje, em grande parte, substituído pelo PET-CT.

A
AP
PE
OPE 30°
PERFUSÃO
PA
OPD 30°
PD
B
AP
PE
OPE 30°
VENTILAÇÃO
PA
OPD 30°
PD

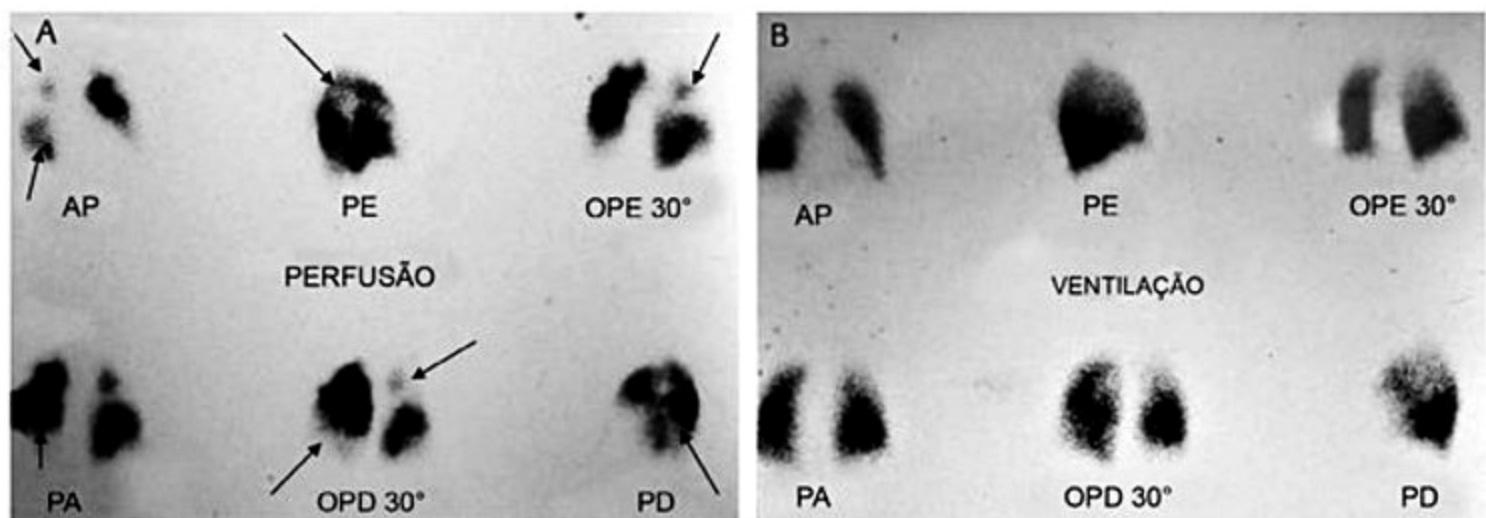



Figura 14. Prova de ventilação/perfusão em paciente com TEP. Em A, estão representadas as imagens de perfusão e em B as da ventilação. Note, em A, a heterogeneidade do realce do parênquima pulmonar, à custa das várias áreas mal perfundidas (setas). No entanto, nas imagens da ventilação (B), há realce homogêneo do pulmão, o que indica não haver doença parenquimatosa. Essa discrepância entre ventilação e perfusão é típica de TEP.

Tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT)[36]

A PET é um método de diagnóstico por imagem que vem demonstrando grande importância no diagnóstico, estadiamento e acompanhamento de inúmeros tumores.

O radiofármaco emissor de pósitrons mais utilizado nos estudos de PET é a flúor-desoxiglicose, um análogo da glicose, marcada com flúor-18 (FDG-^{18}F). A utilização da FDG-^{18}F se baseia no aumento da utilização da glicose pelas células tumorais metabolicamente ativas. A taxa de captação da FDG pela célula neoplásica é proporcional à atividade glicolítica que, via de regra, é maior que no tecido normal. Dessa forma, o estudo de PET com FDG-^{18}F demonstra, em um único exame, o metabolismo glicolítico do corpo inteiro, localizando as áreas com tumor metabolicamente ativo.

Os primeiros equipamentos de PET apresentavam como limitação a falta de referencial anatômico, o que dificultava a identificação da estrutura metabolicamente alterada. Entretanto, após o desenvolvimento dos equipamentos híbridos de PET-CT, tornou-se possível o corregistro de imagens metabólicas e anatômicas em um único tempo de exame, sem a necessidade de o paciente se locomover. A combinação das duas técnicas, especialmente por imagens de fusão, permite a localização anatômica precisa das lesões hipermetabólicas, aumentando a acurácia na detecção tumoral em comparação com os estudos de PET ou TC realizados isoladamente (Figura 15).

As imagens de PET-CT são analisadas por inspeção visual para a identificação das lesões neoplásicas que normalmente apresentam metabolismo maior que as estruturas normais. Além da inspeção visual, o método permite a avaliação semiquantitativa da captação de FDG-^{18}F por meio do SUV (*standard uptake value*). O SUV de um dado tecido é calculado pela seguinte fórmula:

$$SUV = \frac{\text{Atividade do FDG-}^{18}\text{F no tecido}}{\text{Dose injetada de FDG-}^{18}\text{F/peso do paciente}}$$

O SUV é tipicamente mais elevado nos tumores malignos que nas lesões benignas e é útil no acompanhamento de lesões hipermetabólicas. A comparação do SUV da lesão tumoral antes do tratamento e após a quimio ou radioterapia permite avaliar uma resposta terapêutica.

Várias são as aplicações do PET-CT no tórax, a começar pela caracterização do nódulo pulmonar solitário. Em uma metanálise que englobou 1.474 nódulos, o PET mostrou-se 97% sensível e 78% específico para malignidade.

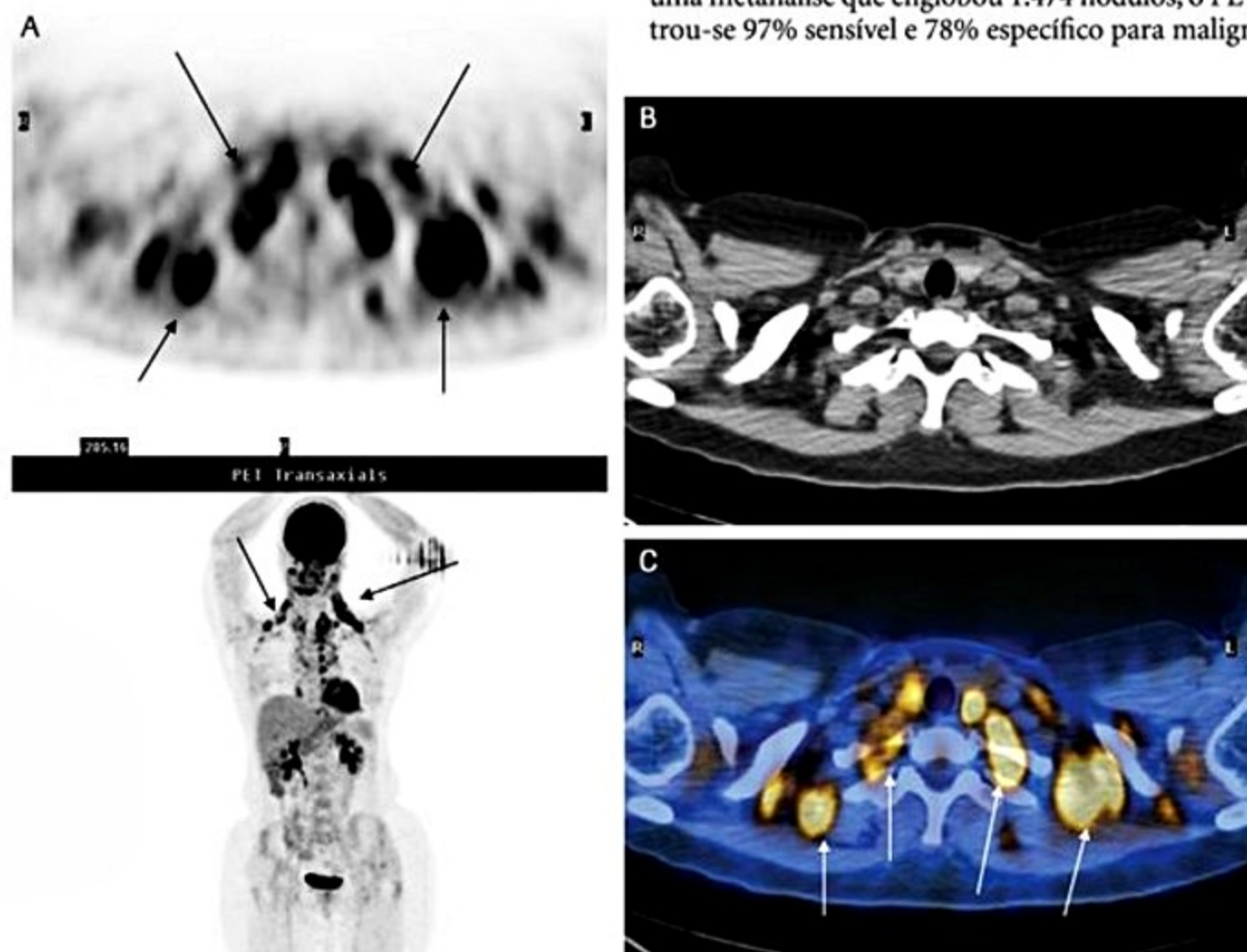



Figura 15. PET-CT realizado em uma paciente com história de neoplasia mamária tratada. O PET (A) mostra várias áreas nodulares de hipercaptação no pescoço e nas fossas supraclaviculares, compatíveis com linfonodomegalias (setas). As imagens na CT do mesmo exame (B) mostram anatomia normal nesta área. As imagens fundidas de PET e CT (C) mostram que a captação está, de fato, na gordura (setas), ou seja, trata-se de realce fisiológico pela gordura marrom do organismo, presente na região da cintura escapular. O diagnóstico de certeza só pode ser feito pelo PET e CT em conjunto (PET-CT).

Em outro estudo, em que se utilizou o valor de SUV de 2,5, o PET se mostrou 100% específico e 89% sensível para benignidade. É fundamental ressaltar, entretanto, que o comportamento metabólico de um nódulo pulmonar deve ser interpretado em conjunto com as demais catacterísticas morfológicas da lesão (p. ex., tamanho, contornos, densidade tomográfica etc.), assim como à luz de todos os dados clinicolaboratoriais de determinado paciente, uma vez que a simples análise do metabolismo de um nódulo pode gerar conclusões equivocadas. Lesões de etiologia infecciosa (pneumonia, tuberculose, histoplasmose, criptococose etc.) podem apresentar elevados valores de SUV no PET-CT, assim como algumas neoplasias podem demonstrar baixo metabolismo de glicose ao método (p. ex., adenocarcinomas pulmonares subsólidos com padrão de crescimento lepídico e carcinoides típicos).

No estadiamento do câncer de pulmão, o PET-CT tem se mostrado extremamente útil como complemento à TC. Valores de sensibilidade e especificidade para caracterização de comprometimento linfonodal mediastinal têm variado na literatura entre 80 e 90% e 85 e 100%, respectivamente. Tal eficácia é bem superior à da TC, que leva em conta o critério tamanho para caracterização do comprometimento linfonodal, o que é sabidamente limitado. Também na avaliação de metástases, o PET-CT tem apresentado eficácia muito satisfatória, permitindo que se avalie em um exame o que antes era necessário fazer com vários (TC do tórax e abdome, mapeamento ósseo e TC ou RM do crânio) (Figura 16). O PET tem revelado metástases não percebidas por outros métodos e descartado lesões suspeitas de metástases em significativa porcentagem de casos. O PET-CT é mais eficaz que o mapeamento ósseo na detecção de metástases ósseas. Mostra-se também bastante fidedigno em diferenciar nódulos benignos de metástases nas suprarrenais, com sensibilidade de 100% e especificidade de 80%. Uma limitação do PET é a caracterização de metástases cerebrais, pois estas podem ficar obscurecidas pela intensa captação fisiológica do FDG-^{18}F pelo córtex cerebral. Valores de sensibilidade e especificidade são de, respectivamente, 85 e 73%. Por causa disso, o PET não pode substituir a RM do cérebro na avaliação de metástases cerebrais.

O PET-CT vem apresentando eficácia suficiente para não mais deixar de ser solicitado no estadiamento de vários outros tumores que comprometam o tórax, para o qual esse método está disponível. Exemplos dessas neoplasias são os linfomas de Hodgkin e não Hodgkin, o câncer de mama e esôfago, bem como outros tumores que frequentemente metastatizam para o tórax, como câncer colorretal, câncer de tireoide e melanoma (Figura 17).

A

B

Figura 16. Exame de PET em um paciente com neoplasia pulmonar, apresentando várias captações anômalas (áreas pretas), no pulmão esquerdo (neoplasia primária), no mediastino (metástases linfonodais), nas suprarrenais e nos ossos (metástases hematogênicas).

Figura 17. Paciente com linfoma de Hodgkin, apresentando múltiplas linfonodomegalias hipercaptantes ao longo das cadeias cervicais, torácicas, abdominais e inguinais, assim como do baço (setas em A). Controle após fim do tratamento (B), mostra desaparecimento completo das lesões.

Ultrassonografia

A US na avaliação do tórax é útil no estudo do parênquima pulmonar periférico, da pleura e de doenças da parede torácica, bem como na localização e na interpretação da natureza de opacidades caracterizadas na radiografia de tórax[37].

O método tem sido utilizado de forma rotineira para guiar intervenções, biópsias, drenagens torácicas e, também, na classificação dos derrames pleurais[38], com o propósito de estabelecer um diagnóstico diferencial. A aplicação tem sido cada vez mais valorizada, pela melhora dos equipamentos e pela possibilidade de aplicação de técnicas ultrassonográficas avançadas, como a Dopplervelocimetria e a utilização de contrastes com microbolhas. As principais vantagens do método: não utilização de radiação ionizante, rapidez, natureza dinâmica, possibilidade de ser utilizado à beira do leito e em salas de emergência e ampla disponibilidade em nosso meio. Em contrapartida, as costelas e o pulmão aerado, por representarem interfaces refletoras do ultrassom, limitam o uso.

Técnica

A melhor frequência de transdutor para US de tórax varia com a idade do paciente, a localização da lesão e o plano de abordagem. Nos neonatos e lactentes, são melhores as imagens com transdutores de alta resolução, de 5 a 10 MHz; crianças, adolescentes e adultos requerem um transdutor de 2 a 4 MHz ou de 4 a 7 MHz[37,38].

Para examinar a parte anterior do tórax, o paciente deverá estar em posição sentada, com os braços para cima e as mãos atrás da cabeça. O tórax anterior e lateral poderá ser avaliado com o paciente em decúbito lateral; os lobos superiores e o mediastino, pela via supraclavicular e supraesternal; e os lobos inferiores e o diafragma, pela janela abdominal, pelo fígado no pulmão direito e pelo baço no esquerdo[37,38].

O movimento pleural é observado durante a inspiração e a expiração. O transdutor dever ser movimentado nos planos longitudinal e transverso para visualizar toda a superfície pulmonar pelos espaços intercostais[38]. No pulmão aerado, somente o eco pleural é visualizado, com a possibilidade de identificação dos folhetos pleurais parietal e visceral (Figura 18) e sua mobilidade.

Anatomia ultrassonográfica normal do tórax

Todos os planos torácicos podem ser avaliados pela US, da pele até os pulmões. Os grupos musculares da parede torácica podem ser identificados pelos transdutores de alta frequência (de 7 a 12 MHz). Destaca-se aqui a avaliação do músculo diafragma e sua excursão ao longo do movimento respiratório, o qual pode ser dinâmica e diretamente estudado como em nenhum outro método diagnóstico. O próprio gradeado costal, que representa uma importante barreira sonora, pode ser visualizado e até mesmo usado como reparo anatômico para identificação dos lobos pulmonares.

O eco pleural, na interface pleuropulmonar, também pode ser caracterizado (Figura 18), sendo sua espessura considerada normal até 3 mm[39]. Esse plano caracteriza-se por representar grande reflexão especular do ultrassom em decorrência do pulmão normal aerado subjacente a ele, motivo pelo qual se torna impossível a visualização do pulmão normal. Este só é visto em condições patológicas em que há condensação do parênquima.

Pelas janelas supra e paraestenal é possível também se caracterizarem as artérias emergentes do arco aórtico, assim como as veias subclávias e braquicefálicas, estas últimas fundindo-se para formar a veia cava superior.

Indicações

As principais indicações da US do tórax podem ser assim resumidas:

- Avaliação e classificação dos derrames pleurais[39,40]. O método apresenta sensibilidade para determinar quantidades mínimas de líquido no espaço pleural e tem utilidade consagrada na determinação da etiologia dos derrames pleurais[40] e na estimativa do volume[37] (Figuras 19 a 26). A classificação ultrassonográfica dos derrames pleurais é importante para prover informações ao clínico para diagnóstico diferencial dos exudatos, assim como proporcionar maior agilidade na conduta terapêutica.
- Estudo de consolidações alveolares e sua evolução, principalmente nas populações pediátrica e gestante, quando existe limitação na utilização de radiação ionizante[39,40] (Figura 21).
- Avaliação do velamento total de um hemitórax para diagnóstico diferencial entre derrame pleural, atelectasia e pneumonia[37,38] (Figura 27).
- Avaliação da invasão da parede torácica pelas neoplasias pulmonares[37].
- Visualização, caracterização e diagnóstico diferencial das massas mediastinais, pulmonares e pleurais que

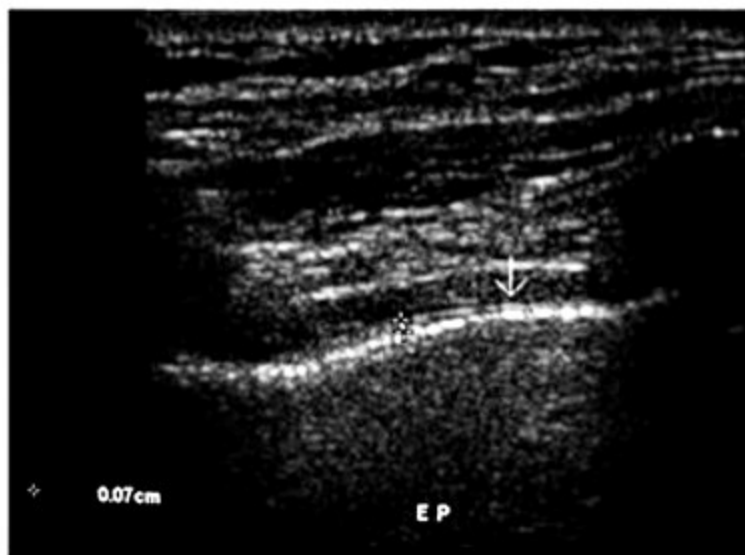



Figura 18. Eco pleural. Observe os dois folhetos pleurais (ecogênicos: linhas brancas) e a lâmina anecoica entre eles (seta).

Figura 19. Derrame pleural anecogênico (setas). Categoria I (insuficiência cardíaca congestiva).

Figura 20. Derrame pleural com debris (setas). Categoria II (empiema).

Figura 21. Derrame pleural (seta grossa) associado à área pulmonar de padrão alveolar (setas finas). Categoria III A (pneumonia bacteriana).

Figura 22. Derrame pleural com septos (setas grossas) e debris (setas finas). Categoria III B (tuberculose pulmonar).

Figura 23. Derrame pleural multisseptado (*) com espessamento pleural (setas). Categoria IV (empiema).

Figura 24. Observa-se espessamento predominante da pleura visceral (seta), além de ecos de permeio. Categoria V (empiema).

Figura 25. Derrame pleural grau VI A, com nódulos na pleura diafragmática (setas) representando metástases de carcinoma mamário.

Figura 26. Derrame e nódulos pulmonares periféricos em pulmão com atelectasia. Categoria VII (metástases de neoplasia gástrica).

apresentem janela acústica e, também, das massas da parede torácica, inclusive com o uso de contraste de microbolhas, desprovido de efeitos colaterais, muito útil naqueles pacientes em que o contraste iodado, utilizado na TC, estiver contraindicado[37,38,41].

- Utilização em UTI para esclarecimento de opacidades radiológicas torácicas observadas nas radiografias convencionais[37,38].
- Guia para procedimentos intervencionistas no tórax, nas biópsias de massas pulmonares e drenagens pleurais e mediastinais de topografia periférica[38].
- Guia para acessos venosos, particularmente nas veias subclávias e jugulares.
- Diagnóstico de fraturas dos arcos costais e do esterno e pneumotórax com aplicação fundamental nas salas de emergência.
- Estudo da mobilidade diafragmática.

Figura 27. Atelectasia do lobo inferior direito (A), determinada por massa hipoecoica central (M – carcinoma epidermoide). Verifique o aspecto homogêneo do pulmão atelectasiado. Derrame pleural anecoico (setas), cúpula diafragmática direita e o parênquima hepático (*) são identificados.

Considerações finais

O progresso tecnológico dos métodos de imagem tem disponibilizado uma série de alternativas diagnósticas, cada uma com eficácia específica e variável de acordo com a indicação do exame. Deve ser ressaltado também que os métodos de imagem possuem efeitos colaterais, como os decorrentes das radiações ionizantes e do uso endovenoso do meio de contraste.

Portanto, a indicação destes métodos vem adquirindo caráter cada vez mais complexo, motivo pelo qual o clínico deve sempre trabalhar em proximidade com o médico radiologista, no sentido de garantir ao paciente um diagnóstico mais eficaz, seguro, ágil e barato, de acordo com a necessidade específica.

Referências bibliográficas

1. ACR practice guideline for the performance of pediatric and adult chest radiography. American College of Radiology. Reston, VA, EUA. Disponível em: http://www.acr.org/s_acr/bin.asp?CID=545&DID=12194&DOC=FILE.PDF [Acessado em 13 mar 2015].
2. Methods of radiologic investigation. In: Fraser RS, Muler NL, Colman N, Paré PD, editors. Diagnosis of the diseases of the chest. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1999. pp.299-338.
3. Technical considerations. In: Hansell DM, Armstrong P, Lynch DA, McAdams HP, editors. Imaging of diseases of the chest. 4th ed. St. Louis: Elsevier Mosby; 2005. pp.1-26.
4. Robin ED, Burke CM. Routine chest X-ray examinations. Chest. 1986;90:258-62.
5. Revesz G, Shea FJ, Kundel HL. The effects of kilovoltage on diagnostic accuracy in chest radiography. Radiology. 1982;142:615-8.
6. Krivopal M, Shlobin OA, Schwartzstein RM. Utility of daily routine portable chest radiographs in mechanically ventilated patients in the medical ICU. Chest. 2003;123:1607-13.
7. Graat ME, Choi G, Wolthuis EK, Korevaar JC, Spronk PE, Stoker J, et al. The clinical value of daily routine chest radiographs in a mixed medical-surgical intensive care unit is low. Critical Care 2006; 10:R11. Disponível em: <http://ccforum.com/content/10/1/R11> [Acessado em 1 mar 2015].
8. Wandtke JC. Bedside chest radiography. Radiology. 1994;190:1-10.
9. ACR practice guideline for the performance of pediatric and adult portable (mobile unit) chest radiography. Reston: American College of Radiology. Disponível

em: <http://www.acr.org/s_acr/bin.asp?CID=545&DID=12187&DOC=FILE.PDF> [Acessado em 13 mar 2015].
10. Kido S, Takeuchi JIN, Kondoh H, Tomiyama N, Jokoh T, Kohno N, et al. Interpretation of subtle interstitial lung abnormalities: conventional versus storage phosphor radiography. Radiology. 1993;187:527-33.
11. Miró SPM, Leung AN, Rubin GD, Choi YH, Kee ST, Mindelzun RE, et al. Digital storage phosphor chest radiography: an ROC Study of the Effect of 2K versus 4K Matrix Size on Observer Performance. Radiology. 2001;218:527-32.
12. Razavi M, Sayre JW, Taira RK, Simons M, Huang HK, Chuang KS, et al. Receiver-operating-characteristic study of chest radiographs in children: digital hard-copy film vs 2K x 2K soft-copy images Am J Roentgenol. 1992;158:443-8.
13. Otto D, Bernhardt TM, Rapp-Bernhardt U, Ludwig K, Kastner A, Liehr UB, et al. Subtle pulmonary abnormalities: detection on monitors with varying spatial resolutions and maximum luminance levels compared with detection on storage phosphor radiographic hard copies. Radiology. 1998;207:237-42.
14. Floyd CE, Warp RJ, Dobbins JT, Chotas HG, Baydush AH, Vargas-Voracek R, Ravin CE. Imaging Characteristics of an Amorphous Silicon Flat-Panel Detector for Digital Chest Radiography. Radiology 2001; 218:3, 683-688.
15. Loubeyre P, Debard I, Nemoz C, Minh VAT. High opacification of hilar pulmonary vessels with a small amount of nonionic contrast medium for general thoracic CT: a prospective study. Am J Roentgenol. 2002;178:1377-81.
16. Rydberg J, Liang Y, Teague SD. Fundamentals of multichannel CT. Radiol Clin N Am. 2003;41:465-74.
17. Chiles C, Carr JJ. Vascular diseases of the thorax: evaluation with multidetector CT. Radiol Clin N Am. 2005;43:543-69.
18. Ravenel JG, McAdams HP. Multiplanar and three-dimensional imaging of the thorax. Radiol Clin N Am. 2005; 43:475-89.
19. Maguire WM, Herman PG, Khan A, Smith RH, Noma S, Eacobacci TM, et al. Comparison of fixed and adjustable window width and level settings in the CT evaluation of diffuse lung disease. J Comput Assist Tomogr. 1993;17:847-52.
20. Singh S, Kalra MK, Gilman MD, Hsieh J, Pien HH, Digumarthy SR, et al. Adaptive statistical iterative reconstruction technique for radiation dose reduction in chest CT: a pilot study. Radiology. 2011;259(2):565-73.
21. Zwirewich CV, Mayo JR, Muller NL. Low-dose high-resolution CT of lung parenchyma. Radiology. 1991;180:413-7.
22. Diederich S, Lenzen H, Windmann R, Puskas Z, Yelbuz TM, Henneken S, et al. Pulmonary nodules: experimental and clinical studies at low-dose CT. Radiology. 1999;213:289-98.
23. Mayo JR, Aldrich J, Muller NL. Radiation exposure at chest CT: a statement of the Fleischener Society. Radiology. 1993;228:15-21.
24. Horowitz AL. MRI Physics for Physicians. New York: Springer-Verlag; 1989.
25. Takahashi N, Murakami J, Murayama S, Sakai S, Masuda K, Ishida T. MR evaluation of intrapulmonary hematoma. J Comput Assist Tomogr. 1995;19:125-7.
26. Nakata H, Egashira K, Watanabe H, Nakamura K, Onitsuka H, Murayama S, et al. MRI of bronchogenic cysts. J Comput Assist Tomogr. 1993;17:267-70.
27. Finn JP, Nael K, Deshpande V, Ratib O, Laub G. Cardiac MR imaging: state of the technology. Radiology. 2006;241:338-54.
28. Gilkeson RC, Chiles C. MR evaluation of cardiac and pericardial malignancy. Magn Reson Imagin Clin N Am. 2003;11:173-86.
29. Dembo LG, Shifrin LY, Wolff SD. MR imaging of ischemic heart disease. Radiol Clin N Am. 2004;42:653-73.
30. Vogt FM, Goyen M, Debatin JF. MR angiography of the chest. Radiol Clin N Am. 2003;41:29-41.
31. Nael K, Laub G, Finn JP. Three dimensional contrast-enhanced MR angiography of the thoraco-abdominal vessels. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2005;13:359-80.
32. Ohno Y, Sugimura K, Hatabu H. MR imaging of lung cancer. Eur J Radiol. 2002;44:172-81.
33. Shaffer K. Radiologic evaluation of lung cancer: diagnosis and staging. Chest. 1997;112(4Suppl):235S-8S.
34. Worsley DF, Alavi A. Radionuclide imaging of acute pulmonary embolism. Semin Nucl Med. 2003;33:259-78.
35. Schuster DM, Alazraki N. Gallium and other agents in diseases of the lung. Semin Nucl Med. 2002;32:193-211.
36. Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical applications of PET in oncology. Radiology. 2004;231:305-32.
37. Hsai TH, Yang PC. Ultrasound in the diagnosis and management of pleural disease. Current Opin Pulm Med. 200;9:282-90.
38. Beckh S, Bolcsket PL, Lessnau KD. Real-time chest ultrasonography. A comprehensive review for the pulmonologist. Chest. 2002;122:1759-73.
39. Yang PC, Luh KT, Chang DB, Wu HD, Yu CJ, Kuo SH. Value of sonography in determining the nature of effusion: analysis of 320 cases. AJR. 1992;159:29-33.
40. Neto M, Cirino LM, Funari M, Daniel M, Francisco L, Cerri GG, et al. Classification of pleural effusions proposed by sonography. Ultrasound in Med Biol. 2006;32(Suppl):247-8.
41. Sperandeo M, Sperandeo G, Varriale A, Filabozzi P, Decuzzi M, Dimitri L, et al. Contrast – enhanced ultrasound (CEUS) for the study of peripheral lung lesions: a preliminary study. Ultrasound in Med Biol. 2006;32:1467-72.

5 Doenças da Pleura

Lisete Ribeiro Teixeira
Roberto Onishi

SUMÁRIO

Conceito

O espaço pleural em condições normais tem aproximadamente 10 μm. É formado por duas membranas serosas que recobrem os pulmões (pleura visceral) e a face interna da parede torácica (pleura parietal), formando assim uma cavidade praticamente virtual. Uma ínfima quantidade de líquido (0,1 a 0,2 mL/kg) lubrifica esta cavidade, diminuindo a aderência entre os folhetos[1-4].

A pleura visceral é irrigada pelas artérias brônquicas e pelo sistema da artéria pulmonar, e a drenagem é feita por meio do sistema venoso pulmonar. Já a irrigação da pleura parietal é feita exclusivamente pelas artérias sistêmicas, e a drenagem realizada por meio da veia cava ou pelas veias peribrônquicas[1].

A drenagem linfática também difere nas duas pleuras. A pleura visceral utiliza o sistema linfático pulmonar (mais abundante nos lobos inferiores), enquanto a pleura parietal é drenada pelos diversos sistemas linfáticos sistêmicos e conta com a presença dos estomas (cerca de 2 a 6 μm de diâmetro) que ligam a cavidade pleural diretamente à rede linfática submesotelial[1,5].

O fluido pleural normal tem origem predominantemente nos capilares da pleura parietal, porque não há gradiente de pressão na pleura visceral. É reabsorvido pelo sistema linfático, em que os estomas absorvem, além do líquido, proteínas, células e material particulado[5-7].

A pleura, histologicamente, é composta por 2 camadas, a primeira é formada por células mesoteliais e a segunda, a camada submesotelial, está subdividida em 4 compartimentos (lâmina basal, membrana elástica, tecido conjuntivo frouxo e tecido fibroelástico profundo)[8-10].

A membrana mesotelial, formada sobretudo pela célula mesotelial, pode conter também macrófagos, monócitos e, mais raramente, neutrófilos[9,11]. É a célula mesotelial que orquestra a resposta inflamatória no espaço pleural por mecanismos inatos (barreira mesotelial, moléculas de adesão e engolfamento celular e de partículas) e adquiridos (mediados por células clonais T e B)[12].

A célula mesotelial normal, na dependência da região que recobre, pode apresentar-se achatada, cuboide ou colunar com núcleo ovoide e nucléolo proeminente. Apresentando também numerosos microvilos (principalmente nas bases pulmonares, na parede torácica e na pleura visceral), que estão relacionados à reabsorção de glicoproteínas, cumprindo papel importante na manutenção das propriedades mecânicas do líquido pleural[9,13].

Derrame pleural

Entre as doenças que acometem o espaço pleural, a mais comum é o derrame pleural, que se caracteriza pelo acúmulo anormal de líquido no espaço pleural. O derrame pleural pode ser classificado em transudato e exsudato, segundo os critérios de Light (Tabela 1). Transudatos se caracterizam por derrames em que não há agressão pleural, enquanto nos exsudatos há um processo inflamatório pleural, com aumento da permeabilidade capilar e liberação de mediadores, assim como recrutamento celular[7].

Tabela 1. Critérios de Light

Critério	Transudato	Exsudato
Proteínas totais no líquido pleural/proteínas totais no plasma	< 0,5	> 0,5
DHL no líquido pleural/DHL no plasma	< 0,6	> 0,6
DHL no líquido pleural	< 200 UI/L (ou < 2/3 do limite superior do valor normal do DHL plasmático)	> 200 UI/L (ou > 2/3 do limite superior do valor normal do DHL plasmático)

DHL: desidrogenase láctica, ou lactato desidrogenase.
Fonte: Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC. Pleural effusion: the diagnostic separation of transudates and exudates. Ann Intern Med 1972; 77:507-13.

Incidência – epidemiologia

Estima-se que, nos Estados Unidos, cerca de 1 milhão de pessoas ao ano apresentem derrame pleural[7]. No Brasil, não existem dados estatísticos comprobatórios, porém acredita-se que a incidência seja semelhante. Deve-se ressaltar que, em nosso meio, as causas mais comuns de derrame pleural exsudativo são o câncer e a tuberculose.

Fisiopatologia

A produção normal do líquido pleural é de 0,01 mL/kg/hora, com a absorção feita pelos linfáticos. O acúmulo pode ser causado tanto pelo aumento na produção como pela diminuição da absorção[12]. A fisiopatologia do derrame pleural depende basicamente dos efeitos pleurais das doenças sistêmicas ou de doenças que comprometam diretamente a pleura.

O aumento da formação do líquido pleural pode ser causado em duas diferentes situações: na primeira, existe um desequilíbrio nas pressões hidrostática e/ou oncótica pleurais, e, na segunda, uma alteração da permeabilidade capilar pleural (Figura 1).

O mecanismo predominante na formação do derrame pleural, na insuficiência ventricular esquerda, na embolia pulmonar e no derrame parapneumônico não complicado, pode ser explicado pelo aumento do líquido intersticial pulmonar, o qual, quando excede 5 g por grama de pulmão seco, extravasa, independentemente do teor proteico do edema[7].

Em outros casos, existe aumento do gradiente de pressão hidrostática, ou seja, um desequilíbrio nas pressões intravascular (insuficiência ventricular, derrame pericárdico e síndrome da veia cava) e pleural (atelectasia e encarceramento pulmonar), fazendo que haja acúmulo de líquido na cavidade pleural por aumento na taxa de produção de líquido, segundo a lei de Starling (Figura 1 e Quadro 1)[12].

Quando o gradiente de pressão oncótica está diminuído, há maior produção de líquido; entretanto, derrames por hipoproteinemia são infrequentes. O aumento de proteínas do espaço pleural ocorre quando há aumento da permeabilidade capilar nas doenças inflamatórias e no hemotórax[12].

Pleura parietal | Espaço pleural | Pleura visceral
Pressão hidrostática (PH)
PH = +30 | PH = –5 | PH = + 24
ΔPH = 6
Δπ = 29 | Δπ = 29
π = 34 | π = 5 | π = 34
Pressão oncótica (π)

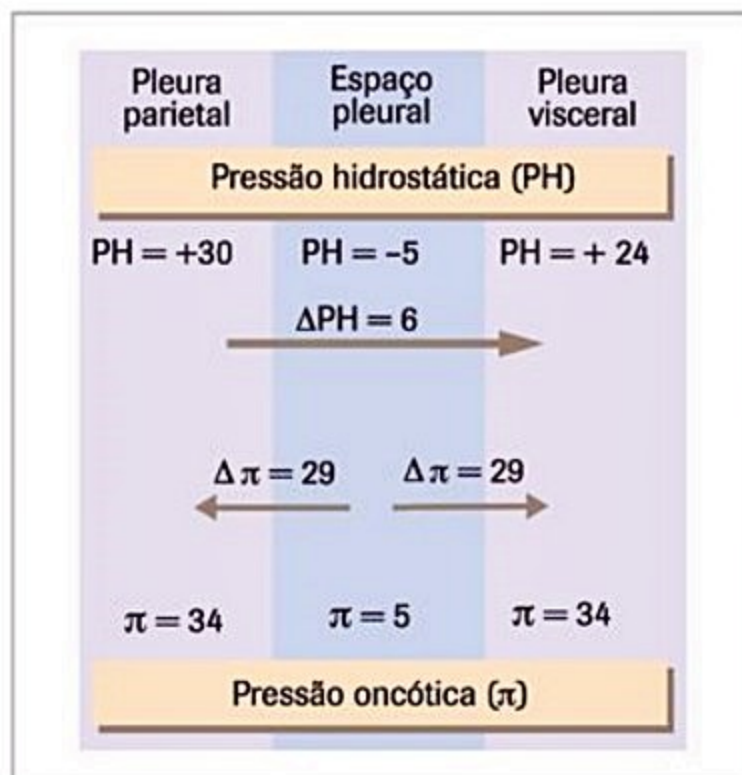



Figura 1. Pressões que influenciam o movimento dos líquidos no espaço pleural.

Quadro 1. Lei de Starling aplicada à pleura

Qf = Lp × A[(Pcap – Ppl) – σd (¶ cap – ¶ pl)]

Onde:
Qf – Movimento líquido
Lp – Coeficiente de filtração por unidade de área ou condutividade hidráulica da água através da membrana
A – Superfície de área da membrana
P e ¶ – Pressões hidrostática e oncótica respectivamente, do vaso capilar (cap) e do espaço pleural (pl)
σd – Coeficiente de reflexão do soluto para proteína; medida de capacidade da membrana para restringir a passagem de moléculas maiores

A alteração da permeabilidade capilar, aumentando a produção do líquido pleural, pode ocorrer pelo aumento da condutividade hidráulica ou pela maior passagem de proteínas para o espaço pleural, resultando na alteração do gradiente osmótico. As doenças que mais afetam a permeabilidade vascular estão ligadas à inflamação pleural e, em geral, ao aumento nos níveis de VEGF (fator de crescimento endotelial vascular)[7,14,15].

O derrame pleural também pode ocorrer por mecanismo direto, como na ruptura de vasos intratorácicos e do ducto torácico, ou pela passagem de líquido da cavidade abdominal, seja por fenestras, hérnias ou pelos linfáticos diafragmáticos. Nestes casos, o líquido ascítico, ou mesmo o líquido de diálise peritoneal, passa para o espaço pleural[7,11].

A diminuição da absorção do líquido pleural pode ocorrer por três mecanismos diferentes: obstrução linfática, elevação das pressões venosas sistêmicas ou ruptura do sistema aquaporin.

A obstrução linfática é causada predominantemente pelas neoplasias e pela pleurite tuberculosa. Entretanto, pela grande reserva de absorção linfática, para que haja o derrame, na maioria dos casos, coexiste uma produção aumentada de líquido pleural[7,11].

Na síndrome da veia cava superior e, com mais frequência, na insuficiência ventricular direita ocorre o aumento da pressão venosa sistêmica, diminuindo assim o fluxo linfático. Esta diminuição do fluxo linfático, segundo Allen et al.[16], causaria o extravasamento de linfa dos vasos linfáticos principais, entre eles o ducto torácico e dos linfáticos diafragmáticos e pulmonares. Também causaria a obstrução dos linfáticos do pulmão e da parede torácica, resultando em aumento do líquido intersticial e extravasamento para o espaço pleural[16].

Em relação ao sistema aquaporin (sistema pertencente à família de proteínas que transportam água), estudos têm demonstrado um papel importante na barreira peritoneal em pacientes sob diálise peritoneal; entretanto, ainda não está bem estabelecida a sua importância no espaço pleural[17,18].

Quadro clínico

Os sintomas decorrentes das doenças pleurais dependem de múltiplos fatores, como o volume e a velocidade de formação do derrame, a reserva cardiopulmonar do paciente, a presença ou não de processo inflamatório pleural, a extensão do acometimento pleural e da doença de base e, ainda, a distensibilidade da caixa torácica[7,11,12,19].

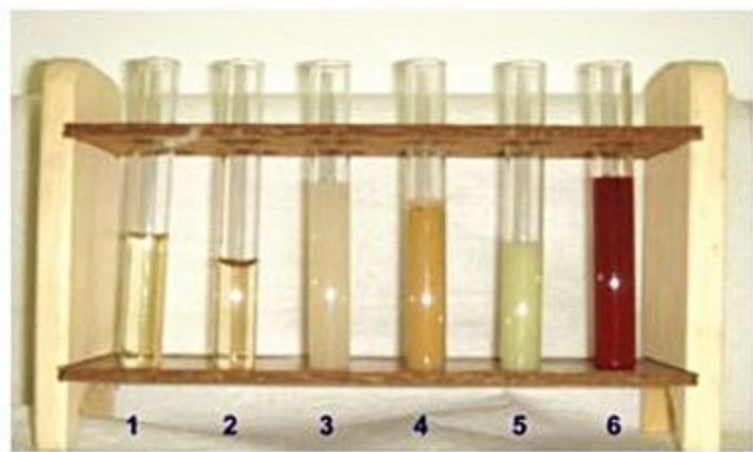



Figura 2. Líquidos pleurais. 1 e 2: aspecto habitual de um transudato; 3: amostra de quilotórax; 4 e 5: amostras de empiema; 6: líquido pleural hemorrágico por derrame maligno.

A tríade característica do derrame pleural é tosse seca, dor torácica e dispneia.

A tosse é seca, esporádica e pouco intensa, causada pelo estímulo inflamatório na pleura parietal. A presença de derrames volumosos gera deformação da arquitetura brônquica, fazendo que, por colapso, manifeste-se a tosse, que inicialmente é seca. Este desarranjo estrutural pode levar ao acúmulo de secreções e posteriormente ao desenvolvimento de infecções bacterianas associadas, podendo ocasionar tosse produtiva.

A dispneia é multifatorial e está mais relacionada com o tempo de aparecimento e a velocidade de acúmulo do líquido que propriamente com o volume. A tosse e a dor torácica por si só geram desconforto respiratório que, associadas ao maior número de incursões respiratórias (para compensar o volume corrente baixo), causa sintomas mais intensos. Outro fator determinante da dispneia é o estado funcional cardiorrespiratório do paciente, porque, com reserva baixa, pequenos derrames podem causar dispneia. O comprometimento pulmonar concomitante acentua também o quadro[7,11,12].

A dor torácica, denominada "dor pleurítica", é, em geral, ventilatório-dependente, bem localizada, em pontada e de moderada intensidade. Ocorre por estímulos dos nervos intercostais (pleura parietal). O diagnóstico diferencial deve ser feito com doenças abdominais (nervos intercostais) e dor coronária, principalmente quando acometem a base pulmonar. Deve-se ressaltar que a inervação diafragmática é feita pelo nervo frênico, podendo causar dor referida em ombro e região cervical homolateral[7,11,12].

Outros sintomas dependerão da doença de base, como a febre e o emagrecimento de pacientes com derrame pleural tuberculoso, ou ainda a tosse produtiva, a expectoração purulenta e a febre nos derrames parapneumônicos.

Diagnóstico clínico

O diagnóstico clínico é baseado na história do paciente, em geral associada à tríade clássica (tosse seca, dispneia e dor torácica) em algum momento da evolução.

Para que haja alteração na semiologia são necessários aproximadamente 300 mL de líquido na cavidade pleural. O exame físico baseia-se nos princípios da propedêutica, avaliando-se inspeção, palpação, percussão e ausculta[7,12].

Na inspeção, observa-se a frequência respiratória, em geral aumentada nos derrames volumosos. O padrão respiratório, pelo quadro álgico, pode apresentar incursões respiratórias curtas ou, ainda, o uso de musculatura acessória, quando existe doença prévia comprometendo a função pulmonar. Em geral, a expansibilidade está diminuída, podendo ocorrer abaulamento dos espaços intercostais no lado do derrame, principalmente em derrames volumosos e nas regiões mais inferiores do tórax. Abaulamento localizado pode ser característico de tumor pleural ou empiema[7]. Sinais clássicos foram descritos para caracterizar o derrame pleural à inspeção, como o sinal de Lemos Torres, que é o abaulamento expiratório localizado nos últimos espaços intercos-

tais, principalmente à expiração forçada, nos pequenos e médios derrames. O sinal de Litten é a ausência da visualização da depressão intercostal inspiratória no hemitórax acometido[20].

À palpação, observa-se diminuição na mobilidade respiratória e na elasticidade da caixa torácica. O frêmito toracovocal pode estar diminuído, por redução da transmissão do som e, portanto, pela menor percepção da vibração. O frêmito pleural pode ser palpado quando ocorre um processo inflamatório intenso, determinando a presença de atrito entre os folhetos pleurais.

Na percussão do tórax com derrame pleural observa-se um som maciço, determinando alguns sinais clássicos, como a parábola de Damoiseau, que delimita o limite superior do derrame pleural, e o sinal de Signorelli que é a mudança do som claro pulmonar durante a percussão da coluna vertebral[12,20].

Em geral, a ausculta pulmonar apresenta redução ou ausência do murmúrio vesicular, podendo ocorrer paralelamente sopro pleurítico (colapso pulmonar) e/ou atrito pleural (decorrente da inflamação pleural). A ausculta da voz pode evidenciar a presença de egofonia (distorções causadas por líquido na cavidade pleural).

Imagem

Entre os exames de imagem, o mais utilizado ainda é a radiografia de tórax, que é obtida em três incidências principais: posteroanterior (PA), perfil e decúbito lateral, com raios horizontais. A mais sensível para o diagnóstico de derrame pleural é decúbito lateral, na qual até volumes pequenos podem ser detectados. A radiografia em PA é a menos sensível, pois são necessários cerca de 200 mL de líquido na cavidade pleural para a visualização do derrame. Isto ocorre pelo fato de o seio costofrênico posterior ser mais profundo, portanto detectado mais precocemente na radiografia em perfil[12].

Na fase inicial do derrame, o diagnóstico pode se tornar mais difícil, apresentando-se com uma forma subpulmonar, que na posição ortostática mostra a elevação da imagem diafragmática.

Na maioria dos casos, o aumento do volume faz que o líquido escorra para os seios costofrênicos e assuma então características típicas, como a opacificação do limite superior – "sinal do menisco", causado pelo efeito da gravidade associado à pressão pleural, menos negativa no ápice pulmonar[12,21].

A ultrassonografia de tórax não é considerada satisfatória para análise das estruturas torácicas, não substituindo outros exames radiológicos. Entretanto, é útil na obtenção das imagens em tempo real e nas avaliações dinâmicas, também servindo para auxiliar nos procedimentos invasivos torácicos[22]. A imagem ajuda a identificar fibrina ou *debris*, diferenciar o conteúdo sólido mais facilmente e demonstrar a existência de consolidação pulmonar, massas ou abscessos, além de diferenciá-los entre si.

A tomografia computadorizada (TC) de tórax, por não ser um exame de sobreposição de imagens, permite diferenciar os derrames livres ou loculados e as estruturas sólidas. Permite também considerar a natureza do derrame, seja pelo coeficiente de atenuação do líquido, seja pela relação com as estruturas adjacentes. A diferença entre os transudatos e os exsudatos é difícil; entretanto, nos derrames quilosos podem ser observados valores de atenuação mais elevados. A hemorragia aguda pode ser identificada pelas áreas de altos coeficientes de atenuação no interior do derrame e de nível líquido-líquido, representando o sedimento sanguíneo. O empiema apresenta uma característica marcante e pode ser visualizado pelo realce ao contraste, assim como pelo espessamento pleural e pelo borramento da gordura extrapleural[12].

A ressonância magnética (RM) tem maior utilidade na diferenciação do acometimento pleural por lesões malignas, principalmente no mesotelioma, auxiliando no estadiamento para avaliação cirúrgica[12].

Estudos na aplicação da tomografia por emissão de pósitrons (PET-scan) vêm ganhando destaque de maneira progressiva, principalmente na diferenciação das lesões benignas ou malignas e na avaliação da extensão da doença e na orientação para melhor localização da coleta de material e estadiamento cirúrgico. O método é baseado na captação do FDG (18-flúor-desoxiglicose), encontrando-se aumentada nos locais que apresentam aumento do metabolismo da glicose, como nas células neoplásicas. Entretanto, algumas lesões inflamatórias, como as da tuberculose, também aumentam a captação do FDG, fazendo que os resultados sejam analisados criteriosamente nos países com alta prevalência de tuberculose e aspergilose[23,24].

Laboratório

O líquido pleural é, em geral, obtido por meio da toracocentese, procedimento simples, seguro e de baixo custo.

A análise do líquido pleural se inicia pelo aspecto da amostra, que permite estimar uma provável etiologia. O líquido pode estar límpido, hemorrágico ou turvo, com colorações variando de amarelo claro, xantocrômico, esbranquiçado, achocolatado ou branco leitoso (Quadro 2).

Os parâmetros a serem avaliados no líquido pleural são: pH, bioquímica (destacando-se a dosagem de proteínas/albumina, desidrogenase lática e glicose), citologia diferencial e oncótica e microbiologia. Novas técnicas de biologia molecular têm surgido para o diagnóstico de tuberculose, vírus e bactérias, mas seu papel ainda é limitado.

O diagnóstico laboratorial inicial visa a definir se o derrame é um transudato ou um exsudato (Quadro 3). Light[11] baseou-se na comparação dos níveis séricos e pleurais de proteínas totais e desidrogenase lática (DHL), determinando, assim, os critérios de Light (Tabela 1), nos quais a presença de um dos critérios determina o diagnóstico de um exsudato. Apresentam 98% de sensibilidade, 77% de especificidade e 95% de eficácia e, embora diversos autores tenham tentado estabelecer outros critérios, até o momento não houve nenhum outro parâmetro que o superasse. Uma vez definido o exsudato, outros parâmetros bioquímicos avaliados têm papel específico para elucidação da etiologia do derrame pleural[11,12].

Quadro 2. Características macroscópicas dos derrames pleurais

Aspecto	Cor pré-centrifugação	Cor pós-centrifugação	Etiologia
Límpido	Amarelo-claro	Amarelo-claro	Transudato
Turvo/hemorrágico	Amarelo-avermelhado	Amarelo-xantocrômico ↓ Turbidez	Parapneumônico Empiema Neoplasia Tuberculose
Turvo	Turvo	Branco-leitoso	Quilotórax Linfoma Câncer Trauma
Turvo	Turvo	Amarelo-esbranquiçado	Pseudoquilotórax Doenças crônicas Artrite reumatoide Tuberculose

Quadro 3. Causas de derrames pleurais exsudativos e transudativos

Transudato	Exsudato
ICC	Pneumonia
Cirrose hepática	Neoplasia
Nefropatias	Tuberculose
Hipoproteinemia	Pancreatite
Sd. da veia cava superior	Embolia pulmonar
Atelectasia	Empiema
Embolia pulmonar	Parapneumônico
Neoplasia	Colagenoses
Hipotireoidismo	Infecciosos
Diálise peritoneal	Quilotórax
Urinotórax	Sarcoidose
Cateteres centrais	Pós-revascularização miocárdica

A glicose pleural tem relação direta com a glicemia, e as alterações podem ser por aumento no consumo ou diminuição do transporte para o líquido pleural. Entre as doenças que consomem mais glicose, as infecciosas (tuberculose, derrame parapneumônico, paragonimíase) e as neoplásicas têm destaque, embora as colagenoses e o hemotórax também apresentem importante redução por disfunção no transporte[12].

Em geral, os lípides pleurais estão alterados por doenças que comprometem o ducto torácico, como o extravasamento de quilo para o espaço pleural (quilotórax). Entretanto, alguns mecanismos, ainda não bem esclarecidos, podem levar ao acúmulo de lípides, principalmente colesterol e complexos lecitina-globulina (pseudoquilotórax)[12].

O valor normal do pH no líquido pleural acompanha os valores séricos. O pH é a diferenciação dos derrames parapneumônicos, em que valores inferiores a 7,2 indicam maior gravidade e, portanto, maior número de complicações. Doenças como colagenoses, pleurite tuberculosa, neoplasias malignas e hemotórax costumam apresentar valores de pH inferiores a 7,2. Entretanto, este exame é limitado pela forma de coleta e pela metodologia da leitura. Aconselha-se que a coleta seja realizada em condições anaeróbicas, com seringas heparinizadas, e transportadas com gelo imediatamente após o procedimento. A leitura deve ser preferencialmente realizada em aparelhos de gasometria, uma vez que outros métodos fornecem valores mais elevados, e, portanto, menos fidedignos[12].

A adenosina deaminase (ADA) é uma enzima essencial para a diferenciação de linfócitos, tendo importante função na maturação de monócitos e macrófagos. Tem utilidade no diagnóstico da pleurite tuberculosa (valores superiores a 30 UI/L são sugestivos de tuberculose pleural). Entretanto, é importante lembrar que a artrite reumatoide, o empiema e as doenças linfoproliferativas podem apresentar ADA elevado[12].

Outros exames laboratoriais podem ser solicitados, conforme a hipótese diagnóstica, como a amilase, que é útil nos derrames por lesões esofágicas ou ainda na suspeita de pancreatite.

A citologia diferencial é um exame bastante útil, possuindo como interferentes o volume de líquido da amostra, a técnica de concentração do material e, fundamentalmente, a experiência do observador. Os transudatos apresentam baixa celularidade, predominância de macrófagos, algumas células mesoteliais e linfócitos. O derrame eosinofílico apresenta mais de 10% de eosinófilos e está associado às pleurites idiopáticas, assim como a outras doenças benignas, como infarto pulmonar, derrames pós-pneumônicos e exposição ao asbesto. Raramente é consequente a reações de hipersensibilidade, poliarterite nodosa, reações a agentes e infestações parasitárias[12]. A tuberculose pleural apresenta como características um padrão linfocítico (mais de 75% de linfócitos), com poucos neutrófilos, escassez de células mesoteliais e quantidade variável de macrófagos. O achado de bacilos álcool-ácido resistentes não é frequente. Os derrames indeterminados geralmente são linfocíticos, uma vez que qualquer obstrução linfática pleural pode desencadear um derrame com estas características. São exemplos de derrames linfocíticos não tuberculo-

sos os quilosos, pós-cirurgia cardíaca, pós-pneumonite, sarcoidose, secundários a carcinoma broncogênico, mononucleose infecciosa e linfoma em que pode haver atipia linfocitária[12]. As neoplasias representam cerca de 45% dos derrames pleurais[25]. A citologia tem positividade em 42 a 96%, dependendo fundamentalmente do tipo histológico, estadiamento e sítio primário, assim como da experiência do observador[12]. Durante a análise citológica, ainda podem ser encontradas células típicas das doenças de base, como células LE em casos de pleurite lúpica.

O estudo imunocitoquímico também pode ser realizado, apresentando, porém, limitações técnicas. Pode ser útil na diferenciação entre adenocarcinoma, mesotelioma e mesotélio reativo benigno[26].

Os marcadores tumorais, as dosagens imunológicas, a citometria de fluxo e os métodos citogenéticos podem ajudar na elucidação diagnóstica, entretanto, a utilização e o emprego ainda são limitados.

A análise microbiológica do líquido apresenta utilidade na identificação de patógenos, assim como na avaliação de evolução e prognóstico de algumas doenças, como o derrame pleural parapneumônico. O desempenho da microbiologia depende não somente das técnicas de coleta e análise, mas também das características imunológicas do paciente. A positividade da pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) nos líquidos pleurais é inferior a 10%, e a cultura, entre 9 e 15%[27]. A cultura do fragmento de biópsia aumenta a sensibilidade diagnóstica. Nos empiemas, as culturas apresentam-se estéreis em 10 a 30%, enquanto a coloração de Gram tem positividade em torno de 60%[28].

Anatomia patológica

Amostras para análise anatomopatológica são, em geral, obtidas por meio de biópsia pleural fechada, realizada, na maioria das vezes, com a agulha de Cope. Entretanto, se o diagnóstico permanecer indeterminado, deve-se realizar procedimentos mais invasivos, como a biópsia dirigida por toracoscopia, em que é possível identificar áreas visualmente alteradas.

Muitas vezes, a análise histopatológica revela uma pleurite crônica inespecífica. Cerca de 40% destes pacientes podem posteriormente ter diagnósticos de tumores ou doenças granulomatosas diagnosticados em um segundo procedimento[12]. Capelozzi et al. realizaram um estudo criando padrões histopatológicos para melhor rendimento das amostras. Definiram os padrões: tecido de granulação (pleurisia tuberculosa), infiltrado mononuclear "em banda" (pleurisia paramaligna), pleurisia crônica inespecífica verdadeira (infecções virais, colagenoses, vasculites, pós-cirurgia cardíaca, embolia, uremia e pancreatite), pleurisia do empiema e pleurisia fibrosa (placa pleural e pleurisia fibrosa difusa, relacionadas à exposição a amianto)[29].

Na presença de tumores, ainda podem ser realizadas técnicas imuno-histoquímicas para melhor diferenciação entre os tipos histológicos envolvidos, como os mesoteliomas e os carcinomas.

Tratamento

Medidas gerais

O tratamento do derrame pleural é baseado na abordagem local e no tratamento da doença de base, não devendo ser esquecidos os suportes psicológico e emocional, assim como a garantia de condições mínimas para enfrentar a doença com qualidade de vida e dignidade.

O primeiro tópico a ser observado é a terapia nutricional, uma vez que o indivíduo doente apresenta quadros de hipermetabolismo ou hipercatabolismo. Sabe-se que alterações nutricionais interferem diretamente na capacidade de recuperação, por perda de massa muscular e tecido gorduroso, levando a um quadro de diminuição de mobilidade (tromboembolismo, úlceras de pressão e infecções) e à perda da força muscular respiratória, diminuindo as defesas respiratórias e aumentando a sensação de dispneia[12]. Estes fatores atuam como um ciclo, levando à menor ingesta proteico-calórica e favorecendo à desnutrição, que diminui a imunidade, por diminuir a contagem de linfócitos totais. A correção dos distúrbios nutricionais deve ser planejada por uma equipe multidisciplinar com uso de suplementos e adequação entre a dieta necessária e aquela que o paciente aprecia, uso de anabolizantes esteroidais e não esteroidais e estimulantes de apetite[30].

A oxigenoterapia deve ser considerada quando medidas da oximetria ou da pressão parcial de oxigênio do sangue arterial, associadas ou não a doenças concomitantes, criam critérios para a indicação (Tabela 2)[31].

A analgesia é uma terapêutica importante nestes pacientes, pois a dor interfere na alimentação, na circulação, na respiração, na higiene brônquica, na fisioterapia e no mais crucial dos fatores: a qualidade de vida. A dor tem caráter subjetivo e pode ser avaliada por meio de es-

Tabela 2. Indicações de oxigenoterapia

Repouso	
Oxigenoterapia contínua por longo período	PaO_2: ≤ 55 mmHg ou SaO_2: ≤ 88% PaO_2: 56-59 mmHg ou SaO_2: 89% com: Edema causado por ICC Evidência de *cor pulmonale* Hematócrito ≥ 56%
Durante o exercício	
Oxigenoterapia no exercício	PaO_2: ≤ 55 mmHg ou SaO_2: ≤ 88%
No sono	
Oxigenoterapia noturna	Decréscimo da SaO_2 > 5% com sinais e sintomas de hipoxemia (embotamento do processo cognitivo, fadiga ou insônia)

ICC: insuficiência cardíaca congestiva.

calas numéricas ou visuais. O controle da dor pode ser realizado por meio de fármacos (anti-inflamatórios hormonais e não hormonais, psicotrópicos e opioides) e/ou medidas não medicamentosas (relaxamento, hipnose, eletroanalgesia, aplicação de calor local, massagem, imobilização e acupuntura)[32,33].

Procedimentos invasivos

Vários procedimentos invasivos podem ser realizados no controle do derrame pleural, como: toracocentese terapêutica, uso de cateteres e drenos, pleurodese, decorticação, pleurostomia, *shunt* pleuroperitoneal e pleurectomia.

A indicação terapêutica mais frequente para a realização da toracocentese é o alívio de dispneia, tosse e dor torácica. Entretanto, também se destina a permitir uma melhor visualização das estruturas pulmonares e do controle evolutivo do processo pleural (parapneumônico) ou, ainda, pode ser considerada medida de suporte até que o tratamento específico da doença de base esteja surtindo o efeito adequado (insuficiência cardíaca congestiva [ICC], insuficiência renal, doenças reumatológicas e neoplasias). A técnica utilizada é semelhante à da toracocentese diagnóstica, devendo-se ter a precaução de retirar somente 1.500 mL por vez, ou encerrar o procedimento em caso de tosse, reação vasovagal ou ainda dor torácica, evitando-se assim o surgimento do edema pulmonar de reexpansão. As complicações são inerentes ao procedimento, podendo ocorrer infecção, hemotórax, hematoma de parede, pneumotórax (complicações da punção)[12] ou, ainda, edema pulmonar de reexpansão, hipovolemia e distúrbios hidroeletrolíticos[34].

Como alternativa terapêutica às punções pleurais de repetição, os cateteres podem ser utilizados nos derrames pleurais com indicação de pleurodese, ou nos casos em que não tenha ocorrido uma sínfise satisfatória dos folhetos pleurais ou, ainda, em pacientes com derrames neoplásicos com encarceramento pulmonar[12]. Os cateteres de demora mais comumente utilizados são o Pleurx® e o Pigtail®. A colocação é simples, proporcionam maior conforto ao paciente (comparados aos drenos de grosso calibre), alívio sintomático e, consequentemente, melhor qualidade de vida. Em geral, são conectados a sistemas fechados de drenagem, com uma válvula unidirecional, permitindo o esvaziamento contínuo da cavidade pleural. Os efeitos colaterais mais referidos são obstrução e infecção. A principal restrição é o custo elevado.

A drenagem torácica é amplamente utilizada e está indicada quando existe a necessidade de se manter um acesso permeável ao espaço pleural, desde que tanto o ar como o líquido pleural, coágulos e fibrina possam fluir sem dificuldades; estes fatores influem na escolha do calibre ideal do dreno[12]. As complicações da drenagem pleural são o mau posicionamento do dreno, o enfisema subcutâneo, a hemorragia, o empiema, a neuralgia intercostal, a perfuração de órgãos intratorácicos ou intra-abdominais e o edema pulmonar de reexpansão[12,34]. A retirada do dreno deve ocorrer quando não houver saída de ar por pelo menos 48 horas, quando o débito for inferior a 100 mL nas 24 horas e quando ocorrer reexpansão completa do pulmão. Uma radiografia de tórax deve ser realizada após 12 a 24 horas da retirada do dreno para excluir a possibilidade de reacúmulo de ar ou líquido na cavidade[35].

Nos derrames pleurais ou pneumotórax recidivantes, está indicada a realização da pleurodese (sínfise entre a pleura visceral e a parietal). Os relatos históricos da pleurodese remontam o início do século XX, porém ainda se pesquisa o agente esclerosante ideal[12]. Os agentes são utilizados na cavidade pleural por meio de drenos ou cateteres ou por meio de procedimentos mais invasivos, como a pleuroscopia ou a toracoscopia. Vários esclerosantes pleurais já foram instilados no espaço pleural, como antibióticos (tetraciclina, minociclina e doxiciclina), antineoplásicos (bleomicina, mostarda nitrogenada, cisplatina, mitomicina C), imunoestimulantes (*Corynebacterium parvum*), irritantes (talco, nitrato de prata, hidróxido de sódio e quinacrina) ou, ainda, os mediadores biológicos da inflamação (fatores de crescimento e transformação beta – TGF-beta e interleucinas). Entretanto, o talco é o agente esclerosante mais utilizado e apresenta efetividade de acima de 80%[12]. Os principais efeitos colaterais da pleurodese são dor torácica, febre e dispneia[7,11,12,36].

Na falha da pleurodese, outros artifícios podem ser utilizados para melhorar a qualidade de vida do paciente com derrame pleural recidivante, entre eles a toracocentese de repetição, o *shunt* pleuroperitoneal e a pleurectomia[37].

A toracocentese de repetição apresenta resultados pouco efetivos, risco aumentado de infecções e depleção proteica, além de predispor a formação de loculações no espaço pleural. É reservada a pacientes com *performance status* reduzido ou naqueles em que haja recusa para realização de outros procedimentos[37].

O *shunt* pleuroperitoneal é indicado na falha de pleurodese ou quando não houver reexpansão pulmonar adequada após toracocentese, drenagem pleural ou toracoscopia. Apresenta bons resultados no alívio da dispneia e no controle da recidiva[37-39]. Apresenta como complicações a obstrução do sistema, a infecção da parede e o implante tumoral ao longo do cateter[12].

Nos casos em que não haja expansão pulmonar adequada pode ser realizada a decorticação, que é um procedimento cirúrgico de grande porte, em que é retirada a camada fibrótica que atinge a pleura visceral e restringe o pulmão. O encarceramento pulmonar pode ocorrer mais comumente nos derrames pleurais não tratados, hemotórax, pneumotórax crônico, empiemas bacterianos e tuberculose. O objetivo da decorticação é a expansão completa do pulmão, com a recuperação da função respiratória e mecânica diafragmática e torácica, além da obliteração completa do espaço pleural sem infecção[40].

As indicações de toracoscopia diagnóstica incluem as biópsias de pulmão e pleura, assim como o estadiamento de neoplasias, empiema e trauma torácico. A toracoscopia terapêutica é utilizada na realização de pleurodese (doenças benignas e malignas), ressecção de tumor e cor-

po estranho, tratamento de pneumotórax, empiema e hemotórax coagulado[12].

A toracostomia está indicada quando o paciente não apresenta condições cirúrgicas para a decorticação, ou ainda nos empiemas crônicos ou no empiema pós-pneumectomia, principalmente se houver fístula broncopleural[12,41]. Consiste na criação de um estoma pleural em declive, permitindo a lavagem frequente da cavidade pleural, podendo ser realizada por meio da prótese plástica de Filomeno[42] ou pela ressecção de dois ou mais arcos costais[12].

A pleurectomia é o tratamento mais invasivo entre os utilizados na falha da pleurodese, apresentando índices elevados de morbimortalidade, o que faz que ele seja adotado como procedimento de exceção[12].

Fibrinolíticos

Os fibrinolíticos intrapleurais (estreptoquinase ou uroquinase) têm lugar como tratamento alternativo do derrame parapneumônico complicado e do empiema e visa a promover a lise das loculações, com aumento da drenagem pleural. Existem relatos na literatura de reações alérgicas, insuficiência respiratória e hemorragia intrapleural, porém sem alterações nos parâmetros de coagulação[12].

O uso é controverso, pois a maioria dos estudos envolve poucos pacientes e nenhum critério disponível para justificar se o uso foi bem estabelecido, assim como a melhor dose-resposta, a duração e a segurança do método[12,43].

Entretanto, a utilização de fibrinolíticos pode fazer parte do arsenal terapêutico, principalmente em casos em que o procedimento cirúrgico for contraindicado[44,45].

Rádio e quimioterapia

O achado de derrame pleural caracteriza doença avançada e seu tratamento visa à redução paliativa dos sintomas, tendo como alvo a dispneia e a dor.

A quimioterapia é o tratamento sistêmico padrão para pacientes acometidos de doença metastática clinicamente evidente ou oculta. Em neoplasias que tendem à boa resposta, respostas ao tratamento quimioterápico (carcinoma de mama, de células pequenas pulmonares, linfoma, carcinomas de próstata, ovário e tireoide e tumores de células germinativas), deve ser iniciado precocemente, na ausência de contraindicações[12].

Em pacientes com linfoma ou tumor de células germinativas, há possibilidades de cura quando a combinação rádio e quimioterapia[12] é instituída. Também os pacientes com carcinoma pulmonar de células pequenas podem ter o derrame pleural controlado com esta combinação[46].

O papel do tratamento quimioterápico no controle do derrame pleural de portadores de carcinomas de células não pequenas ainda é controverso, pois, apesar de as novas terapias terem aumentado a taxa de resposta, não houve melhora significativa na sobrevida[37,47].

Atualmente, a radioterapia não é a opção de escolha para tratamento dos derrames pleurais malignos podendo ser utilizada paliativamente nos casos de mesotelioma ou obstrução linfática por adenomegalias mediastinais[37,48].

Derrame pleural transudativo

O derrame pleural transudativo é secundário a doenças sistêmicas, tendo o tratamento baseado na resolução da causa de base, por exemplo, a compensação da insuficiência cardíaca ou da nefropatia.

Havendo persistência ou recorrência do derrame, pode-se optar pela pleurodese por videotoracoscopia ou por cateter[12].

Derrame pleural parapneumônico

O diagnóstico do derrame pleural na presença de pneumonia ou sepse deve ser realizado por meio da toracocentese diagnóstica, sendo recomendado o ultrassom para guiar a punção pela possibilidade de existência de loculações ou debris. Em pacientes cuja espessura da lâmina de líquido ao radiograma ou ao ultrassom for inferior a 10 mm, deve-se optar por observar a evolução e, em eventual aumento do líquido, proceder a toracocentese[12].

Uma vez realizada a punção e o líquido analisado quanto à bioquímica, devem-se observar os critérios estabelecidos para definir o tratamento adequado, seja observação, punções de repetição ou drenagem torácica, que deve ser realizada com dreno calibroso. O uso de fibrinolíticos, apesar de controverso, pode ocorrer em casos selecionados[12,45] (Tabela 3 e Figura 2).

O tratamento com antibióticos é obrigatório, sendo, sempre que possível guiado pelas culturas. Em caso de cultura negativa, deve-se empregar agentes que cubram patógenos comunitários e Gram-negativos. Se a infecção for nosocomial, estão indicados os agentes de amplo espectro[45].

A abordagem cirúrgica está indicada na eventual falha de tratamento após a drenagem pleural. Na dependência da clínica, o estado geral e/ou radiológico do paciente

Tabela 3. Risco de evolução dos derrames pleurais parapneumônicos

Anatomia		Bacteriologia		Bioq.	Risco dreno
Derrame pequeno < 10 mm	e	Gram e cultura indeterminados	e	pH indeterm.	Muito baixo 1
Derrame moderado < 1/3 hemitórax	e	Gram e cultura negativos	e	pH > 7,2	Baixo 2
Derrame extenso > 1/3 hemitórax ou loculado	ou	Gram e cultura positivos	ou	pH < 7,2	Médio 3
Espessamento		PUS			Alto 4

PNEUMONIA + SUSPEITA DP
DP ausente ou < 10 mm
DP >10 mm
Observação
REAVALIAR
TORACOCENTESE
Loculação
Pus ou Gram/cultura (+) ou pH < 7,2
Liq. claro e Gram/cultura (-) e pH > 7,2
Drenagem pleural
Observação ou toracocenteses de repetição
Sem resposta
Fibrinolíticos
Pleuroscopia
Toracotomia
Resposta

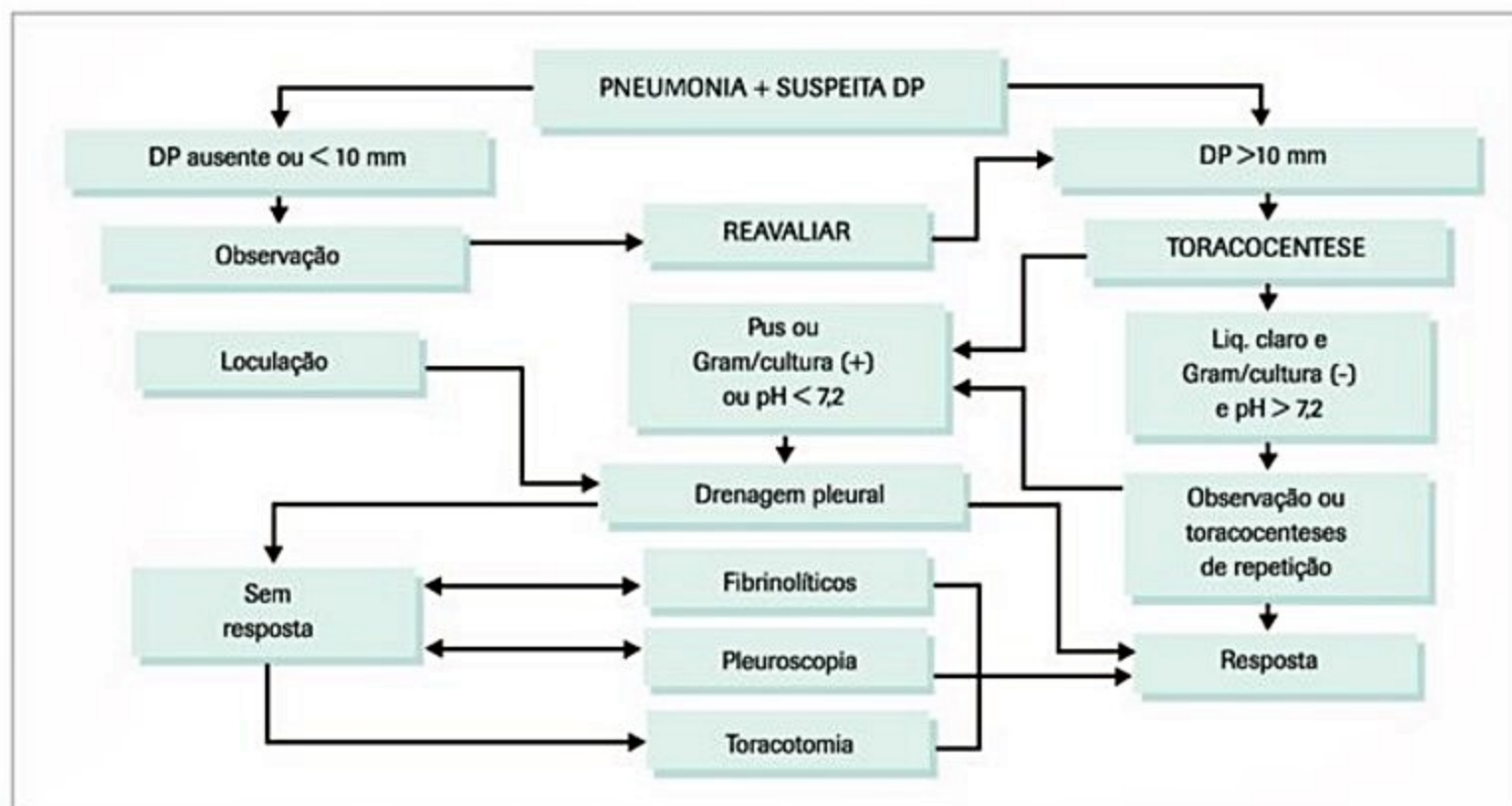



Figura 3. Rotina diagnóstica em derrames pleurais parapneumônicos.

pode ser realizado ou uma videotoracoscopia ou toracotomia com decorticação pulmonar[12,45,49] (Figura 3).

Derrame pleural maligno

O derrame pleural maligno geralmente é unilateral e volumoso. Pode ocorrer por conta de invasão pleural ou mediastinal (síndrome da veia cava), acometimento linfático ou ainda por causas parenquimatosas, como a atelectasia[12].

O diagnóstico etiológico é feito por meio da citologia oncótica positiva no líquido pleural e/ou a análise histológica do fragmento pleural (biópsia por agulha ou cirúrgica).

A primeira abordagem terapêutica é a toracocentese esvaziadora, seguida pela observação clínica. Havendo recidiva do derrame, a toracocentese pode ser realizada para

Derrame pleural neoplásico
Quimioterapia e/ou radioterapia (conforme a indicação pela neoplasia)
Resposta
Boa evolução Continuar tratamento
Resposta inadequada
Toracocentese terapêutica
Presentes
Sintomas
Ausentes
Recidiva?
Não
Observação clínica
Sim
Se o pulmão expandir → Pleurodese
Se o pulmão não expandir → Pleurodese
Shunt pleuroperitoneal

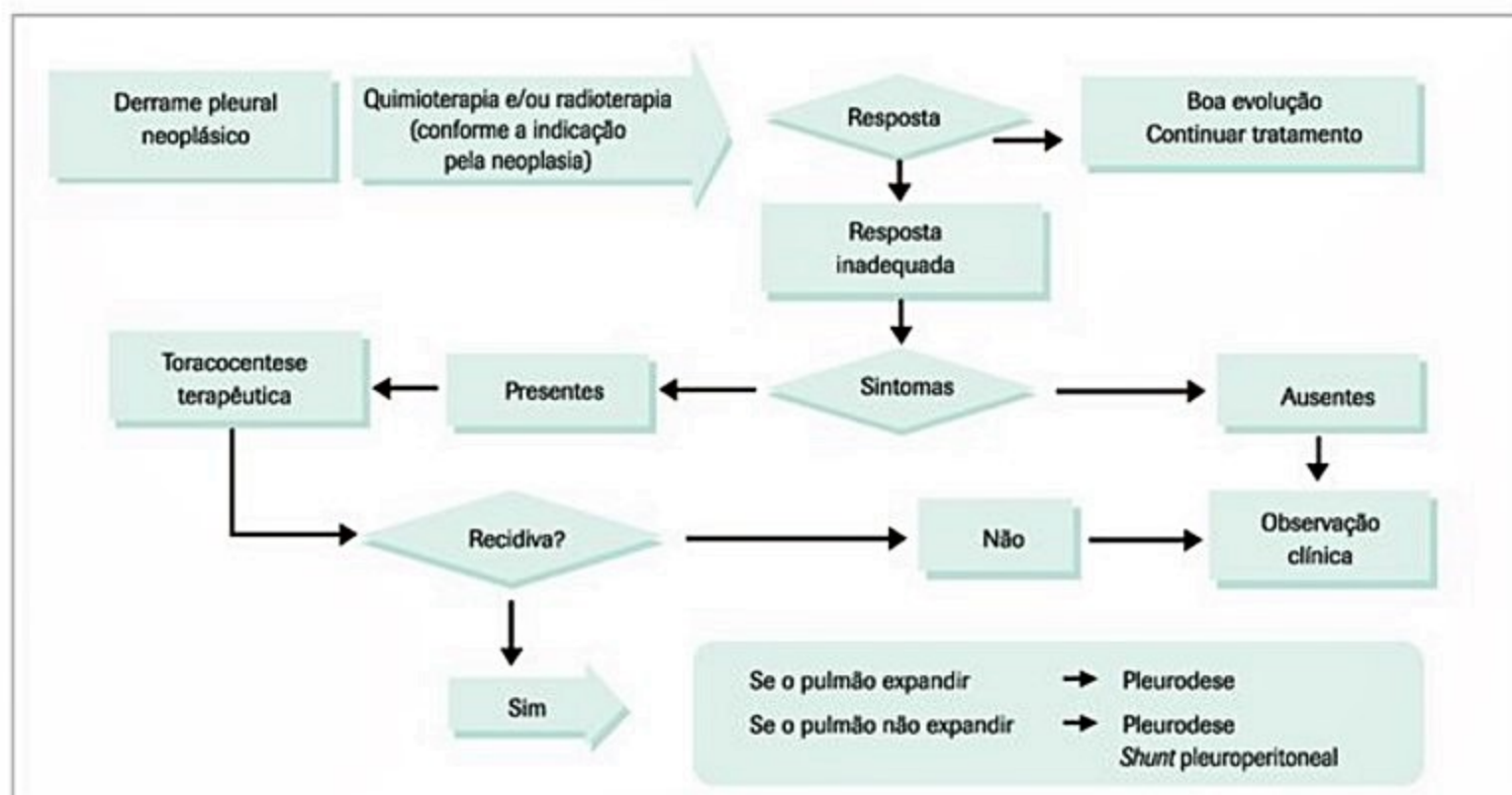



Figura 4. Manejo de derrames pleurais neoplásicos.

alívio sintomático enquanto se aguarda a resposta ao tratamento quimioterápico (Figura 4). Deve-se evitar a retirada de grandes volumes de líquido pleural em razão da possibilidade de ocorrência de edema pulmonar de reexpansão[34,37].

Uma vez definido o padrão recidivante do derrame, está indicada a pleurodese, que pode ser realizada mesmo com expansão pulmonar parcial, uma vez que causa alívio sintomático importante. A pleurodese pode ser realizada por videotoracoscopia ou por meio de cateter/dreno. O agente esclerosante mais efetivo é o talco. Apresenta como reações adversas mais comuns febre, dor torácica e empiema, embora existam casos descritos na literatura de insuficiência respiratória aguda[36,50].

Na falha da pleurodese, pode-se utilizar um cateter pleural de demora, ou mesmo um *shunt* pleuroperitoneal, controlando os sintomas decorrentes do acúmulo do líquido na cavidade pleural[37](Figura 4).

Quadro 4. Classificação do pneumotórax segundo sua etiologia

Espontâneo	Primário	Rotura de bolhas subpleurais (*blebs*)
	Secundário	Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)
		Infecções, neoplasias, rotura espontânea do esôfago
		Fibrose cística, síndrome de Marfan, granuloma eosinofílico
		Pneumotórax catamenial
Adquirido	Iatrogênico	Punções para acesso venoso central
		Biópsias transtorácicas e transbrônquicas
		Toracocenteses e drenagem pleural inadvertidas
		Cirurgia laparoscópica, barotrauma
	Traumático	Trauma fechado ou trauma penetrante

Derrame pleural tuberculoso

A tuberculose pleural pode ocorrer tanto na infecção primária como na reativação da doença e reflete a presença dos bacilos no espaço pleural ou a reação imune mediada por células T, alterando a fisiologia do mesotélio[12].

A tuberculose acomete principalmente adultos jovens do sexo masculino[12,51], tendo apresentação clínica muito variável. Pode assemelhar-se ao quadro agudo de pneumonia bacteriana, porém a apresentação típica é representada por tosse seca, febre vespertina, sudorese noturna, emagrecimento e dispneia.

A análise imagenológica do derrame pleural, na quase totalidade dos casos, é feita pela radiografia de tórax. A TC torna-se útil quando há suspeita de comprometimento parenquimatoso, ou seja, desenvolvimento de uma tuberculose pleuropulmonar[12].

A análise do líquido pleural, cujo aspecto é geralmente turvo e raramente hemorrágico, demonstra proteínas e DHL elevados e adenosina deaminase (ADA) acima de 30 UI/L (lembrando que artrite reumatoide, empiema e linfoma também cursam com ADA > 40 UI/L).

A citologia do líquido, em geral, apresenta 50 a 90% de linfócitos e nos primeiros 15 dias de evolução pode haver predomínio de polimorfonucleares. Em geral, as células mesoteliais estão diminuídas, são pouco frequentes os valores acima de 5%[12].

A positividade da bacterioscopia do líquido pleural é reduzida, na cultura positiva em cerca de 10% dos casos; melhores resultados são vistos na cultura do fragmento pleural. A pesquisa de BAAR no escarro não deve ser desvalorizada, pois, apesar de a tuberculose pleural ser paucibacilar, em muitos casos existe a concomitância parenquimatosa[12].

A biópsia pleural é ainda o exame diagnóstico padrão-ouro, principalmente pela falta de estrutura para realização de outros exames como a ADA. A análise histológica pode apresentar-se com padrões morfológicos variáveis, desde exsudativo até granulomatoso completo ou incompleto, assim como demonstrar a presença de bacilos[12].

Outras técnicas têm surgido para o diagnóstico da tuberculose pleural, entre elas o fator de necrose tumoral (TNF), o interferon (INF) gama, as sondas de DNA e a reação em cadeia da polimerase (PCR)[12].

O tratamento da tuberculose pleural é o mesmo da forma pulmonar, com uso do esquema R: rifampicina; H: isoniazida; Z: pirazinamida; E: etambutol por 6 meses[51].

Pneumotórax

O pneumotórax é a presença anômala de ar na cavidade pleural. Pode ser classificado, de acordo com a etiologia, em pneumotórax espontâneo (primário ou secundário) ou adquirido (iatrogênico ou traumático)[11] (Quadro 4). Neste capítulo, será abordado somente o pneumotórax espontâneo, que é considerado uma doença de relativa frequência na prática médica, cursando com quadro variável em virtude das condições clínicas do paciente e da magnitude do pneumotórax.

Etiologia do pneumotórax espontâneo

Pneumotórax espontâneo primário

O pneumotórax espontâneo primário (PEP) ocorre caracteristicamente em pacientes jovens, com incidência de cerca de 20 casos por 100 mil habitantes/ano[52,53]. Existe uma relação clara do PEP com o tabagismo, com risco calculado de desenvolvimento da doença 12% maior em pacientes fumantes[54].

O pneumotórax espontâneo é definido como primário em virtude da ausência de doença pulmonar associada, diferenciando-se do pneumotórax espontâneo secundário (PES), no qual uma doença pulmonar sempre acompanha o quadro[55]. A principal causa etiológica associada ao PEP é a presença de *blebs*, pequenas bolhas subpleurais encontradas em 50 a 80% dos pacientes que desenvolvem a doença[56].

Pneumotórax espontâneo secundário

O PES ocorre em pacientes portadores de doença pulmonar associada[1]. Embora muitas causas estejam associadas a esta condição, a mais comum é a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Outra causa frequente é o PES associado à infecção pulmonar por *Pneumocystis jiroveci*, que ocorre em até 10% dos pacientes portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida (aids)[57].

Outras causas de PES incluem neoplasias, rotura espontânea do esôfago, fibrose cística, pneumoconioses, síndrome de Marfan, granuloma eosinofílico e pneumotórax catamenial.

Diagnóstico

Anamnese e exame físico

A história clínica de dor torácica ventilatório-dependente associada à dispneia de início súbito em paciente jovem, do tipo longilíneo e preferencialmente fumante sugere a suspeita de PEP. Na maioria das vezes, o quadro súbito ocorre quando o paciente encontra-se em repouso, algumas vezes até durante o sono noturno. Ao exame físico, ocorre diminuição do murmúrio vesicular e hipersonoridade à percussão do hemitórax acometido. Os mesmos sinais e sintomas podem ser observados no pneumotórax secundário, porém a faixa etária é maior e, geralmente, os pacientes referem doença pulmonar conhecida em tratamento ou acompanhamento.

Um dos aspectos mais importantes é determinar se o pneumotórax é hipertensivo. Nesta situação, o quadro clínico pode ser dramático, com dispneia acentuada, hipotensão e até choque cardiogênico, em virtude da compressão do pulmão contralateral, da diminuição do retorno venoso e do *shunt* arteriovenoso. Um exame físico mais acurado pode evidenciar o desvio traqueal para o lado oposto ao do pneumotórax, ou mesmo a ausência da traqueia na fúrcula esternal. Esta é uma situação que exige conduta imediata do profissional que atende o paciente, uma vez que há risco iminente de morte[11,12].

Métodos de imagem

A radiografia PA em inspiração profunda do tórax é o método de escolha para confirmar a suspeita do PEP ou PES. Excepcionalmente, se há suspeita clínica não confirmada na radiografia convencional, podem ser utilizadas a radiografia de perfil ou em PA em expiração forçada, sobretudo para identificar pneumotórax apical de pequeno volume[58]. Na suspeita de PES, especial atenção deve ser dada ao diagnóstico radiológico de pneumopatia concomitante.

Nos casos com mais de 24 horas de curso clínico, pode-se observar associação de quantidades variáveis de conteúdo líquido na cavidade pleural (hidropneumotórax).

No PES, na pneumonia ou abscesso pulmonar, o líquido parapneumônico pode se apresentar loculado, assumindo características peculiares de acordo com o volume e a localização. Nesta situação, a US do tórax pode ser utilizada para determinar o melhor local para a toracocentese, assim como para sugerir septações ou depósitos de debris que sugerem a presença de empiema[12].

A TC de tórax pode ser utilizada quando se deseja avaliar detalhes do parênquima pulmonar ou do mediastino, ou em casos de pneumotórax loculado, para diagnóstico diferencial com cistos ou bolhas do parênquima pulmonar[52].

Tratamento

O princípio básico para o sucesso no tratamento do pneumotórax é a adequada expansão pulmonar. Para tanto, o conteúdo aéreo que colaba o pulmão deve ser evacuado de forma rápida e eficaz. As fistulas aéreas devem ser tratadas de forma efetiva para evitar o encarceramento pulmonar e as cavidades residuais, que facilitam o desenvolvimento de empiema. O dreno deve estar bem posicionado, sem dobras, e deve ser acompanhado quanto

Quadro 5. Conduta no pneumotórax espontâneo

PTX espontâneo	Conduta
Primário, de pequeno volume com paciente estável	Observação clínica por 3 a 6 horas. Após este período, repetir Rx Se Rx inalterado = alta + repetir Rx após 24 horas Se Rx alterado no período de 6 a 24 horas = aspiração ou drenagem pleural
Primário, de grande volume com paciente estável	Internação + opções de tratamento: 1. Aspiração com agulha fina introduzida no 2º ou 3º espaço intercostal, na face anterior do tórax 2. Drenagem com cateter fino (< 14F) Pode ser utilizada válvula unidirecional (Heimlich) Indicada aspiração contínua imediata se fístula
Primário, de grande volume com paciente instável	Internação + opções de tratamento: 1 Cateter fino (< 14F) ou dreno 16F a 22F (intermediário) 2. Dreno calibroso (24F a 28F) nas fístulas ou em pacientes em ventilação mecânica Indicada aspiração contínua imediata se fístula ou não expansão imediata Válvula unidirecional (Heimlich) se paciente estável
Secundário	Internação + drenagem imediata com drenos calibrosos Pleurodese com agentes químicos ou por pleuroscopia

à drenagem e à presença ou à ausência de borbulhamento. Recomenda-se não clampear o dreno de forma alguma, seja para a deambulação ou previamente à retirada, em virtude do risco de enfisema de subcutâneo ou de pneumotórax hipertensivo[12,52].

As diversas opções terapêuticas propostas para a abordagem do PEP dependem, fundamentalmente, de fatores como causa etiologia, volume, faixa etária e repercussão clínica do quadro agudo da doença[52]. Nesse sentido, o tratamento pode variar desde a observação clínica até a instituição de procedimentos cirúrgicos mais ou menos invasivos (Quadro 5).

Algumas definições práticas devem ser levadas em consideração:

- O volume do pneumotórax pode ser determinado pela distância do ápice do tórax até o ápice do pulmão colabado na radiografia ortostática em PA (Figura 5). A distância maior ou menor que 3 cm indica, respectivamente, pneumotórax de pequeno ou grande volume.
- Pacientes mais jovens (18 a 40 anos) admitem tratamentos mais conservadores que pacientes mais idosos (≥ 40 anos).
- Os pacientes são considerados clinicamente estáveis quando as frequências respiratória (FR < 24 ipm) e cardíaca (FC entre 60 e 120 bpm), a pressão arterial (PA normal) e a oximetria em repouso (O_2 > 90%) são normais.

Pneumotórax espontâneo primário

Pequeno volume e paciente estável

A conduta inicial é preferencialmente conservadora não invasiva, com uso de analgésicos e repouso relativo por 4 a 6 horas. Se estável na avaliação clínica e radiológica após este período, o paciente pode ser dispensado para reavaliação após 24 horas, com orientação para retornar imediatamente a qualquer mudança dos sintomas.

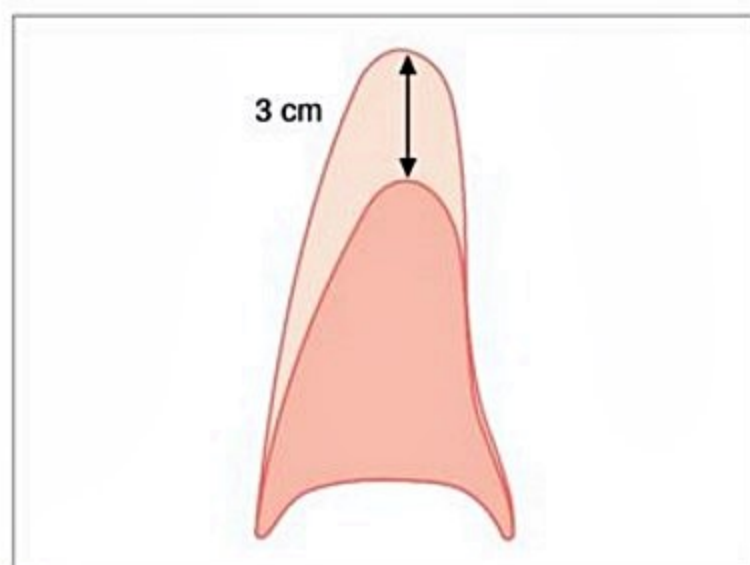



Figura 5. Medida do volume do pneumotórax (distância do ápice do tórax ao ápice do pulmão). Pneumotórax > 3 cm é considerado de grande volume.

Nas situações de condição social desfavorável ou nos casos duvidosos, pode ser optado por internação e observação por 24 horas. Se estável após este período, o paciente pode ser acompanhado ambulatorialmente até a resolução completa do pneumotórax, que costuma ocorrer após 7 a 21 dias[52].

Grande volume e paciente estável

No pneumotórax de grande volume, em virtude do risco agudo de insuficiência respiratória e do tempo prolongado para reabsorção espontânea, o paciente deve ser submetido a algum procedimento que assegure a rápida reexpansão do parênquima pulmonar colapsado[52,59].

O tratamento pode ser iniciado com a aspiração do pneumotórax com agulha fina. Se após o controle radiológico o pneumotórax foi controlado, o paciente passa a ser tratado como se apresentasse pneumotórax de pequeno volume. No caso de recidiva, novas punções aspirativas podem ser realizadas até a manutenção da expansibilidade completa do pulmão[60].

Outra forma de tratamento inicial é a drenagem torácica[52,61,62], com a inserção intrapleural de dreno preferencialmente de fino calibre (até 14 F, do tipo *pig tail*). Os drenos de fino calibre apresentam a mesma eficácia dos drenos mais calibrosos (> 22 F); e são mais bem tolerados. Podem ser introduzidos no segundo ou no terceiro espaço intercostal, na intersecção com a linha hemiclavicular, ou no quinto espaço intercostal, na intersecção com a linha axilar anterior. Para facilidade de manipulação do sistema e deambulação nos casos de drenagem de longa duração, estes drenos podem ser conectados à válvula de drenagem unidirecional (tipo Heimlich).

Após a drenagem, caso a reexpansão pulmonar não ocorra de imediato, ou seja, constatada a presença de fístula aérea, a aspiração contínua deve ser instituída com a finalidade de permitir a expansão pulmonar de forma adequada.

Nos pacientes com colapsos pulmonares por mais de 72 horas, em especial naqueles com comorbidades (cardiopatias, vasculopatias, idosos), deve ser prevenida a expansão pulmonar rápida, em virtude do risco de edema pulmonar de reexpansão. Embora seja uma condição pouco frequente, o edema de reexpansão é uma complicação que leva à insuficiência respiratória e à instabilidade hemodinâmica, podendo culminar com a necessidade de internação em terapia intensiva, ventilação mecânica e tratamento do choque cardiogênico[34].

Qualquer volume com paciente clinicamente instável

Nos casos de pacientes clinicamente instáveis, deve ser instituída a drenagem pleural imediata. Pode ser realizada com cateter fino (< 14 F) ou dreno mais calibroso (> 22 F); é imperativa a utilização de drenos mais calibrosos nos casos de fístulas ou em pacientes em ventilação mecânica.

Nas situações de emergência, deve ser utilizada a toracocentese de alívio até que a drenagem definitiva seja instituída.

Pneumotórax espontâneo secundário

Uma doença pulmonar subjacente confere ao pneumotórax um caráter de maior risco clínico. Por esta razão, o PES deve ser sempre drenado no primeiro episódio, independentemente do volume, preferencialmente com drenos mais calibrosos. Além disso, em virtude do elevado risco associado à recorrência[63], é recomendável a utilização de um procedimento de pleurodese, seja por meio da instilação intrapleural de um agente irritante (talco ou nitrato de prata) ou por meio de pleuroscopia, bulectomia e pleurectomia apical.

Situações especiais

Pneumotórax hipertensivo

O pneumotórax de grande volume, que desvia o mediastino e comprime o pulmão contralateral, levando à dispneia intensa, acompanhada de cianose e hipotensão, é conhecido como pneumotórax hipertensivo. É considerada uma situação de emergência, devendo ser abordado por toracocentese de alívio com posterior drenagem definitiva[64].

Recidiva do pneumotórax

Uma das características mais marcantes do pneumotórax espontâneo é a probabilidade de recorrência, devendo este fato ser informado com clareza aos pacientes e familiares. Os índices de recidiva podem variar de 25 a 50% após o primeiro episódio, chegando a até 80% após o segundo episódio. Em virtude deste fato, muitos cirurgiões torácicos recomendam a abordagem cirúrgica após a primeira recidiva (segundo episódio).

O tratamento da recidiva deve ser preferencialmente iniciado por videotoracoscopia, considerada um procedimento altamente eficaz no controle definitivo do pneumotórax[62]. Se as bolhas, ou *blebs*, forem visíveis, devem ser tratadas por sutura mecânica. Caso não visíveis, alguns autores recomendam a sutura mecânica do ápice pulmonar, local mais frequente das alterações subpleurais (apicotomia). Em ambas as situações é recomendável a associação de um procedimento de pleurodese (abrasão pleural ou pleurectomia apical)[65].

Outra opção de pleurodese por toracoscopia é o polvilhamento da cavidade pleural com talco (2 a 5 g). Este procedimento, no entanto, é controverso em virtude dos diversos efeitos colaterais, incluindo febre, arritmias e até edema pulmonar de reexpansão, relacionados à instilação intrapleural de talco[66-68].

Antes do advento da videotoracoscopia, a toracotomia era a alternativa mais eficaz de controle da doença. Constitui a alternativa em pacientes com intensas aderências pleurais e pulmão encarcerado, nos casos de impossibilidade de ventilação monopulmonar (necessária para a videotoracoscopia) e nos serviços em que a experiência com cirurgia vídeo-assistida é pequena. Normalmente, uma minitoracotomia axilar é suficiente para a abordagem ampla da cavidade e a realização de sutura pulmonar e pleurodese[69]. Os índices de complicação após a toracotomia são baixos (menos que 10%).

Toracoscopia no primeiro episódio de pneumotórax espontâneo

Em alguns casos excepcionais, a toracoscopia pode ser indicada já no primeiro episódio da doença. As principais situações são: (1) quando for possível identificar bolhas ou *blebs* na radiografia de tórax ou na tomografia antes da drenagem pleural; (2) nos casos de fístula aérea prolongada pós-drenagem (> 4 a 6 dias); (3) em pacientes com alto risco de recidiva (mergulhadores e aviadores)[52].

Mesotelioma

O mesotelioma pleural maligno (MPM), apesar de raro, é a principal neoplasia maligna primária da pleura, a qual ganha progressivamente destaque e importância em decorrência da incidência crescente observada nas últimas décadas. Em 1973, nos Estados Unidos, a estimativa era de 0,5 caso por 100 mil habitantes, passando para 1,7 em 1992[7,11,70]. Por conta da associação com o asbesto, principalmente do tipo anfibólico e ao longo período de latência (30 a 40 anos), este aumento reflete a maior exposição ocorrida no período de pós-guerra[71]. Esses fatos explicam por que, apesar das restrições impostas à exposição ao asbesto a partir dos anos 1970, é esperada a recrudescência para a próxima década. Na Europa, as projeções sinalizam o aumento no número de óbitos relacionados à doença passando de 5 mil (1998) para 9 mil (2018)[71]. A incidência varia de acordo com a região geográfica, uma vez que cerca de 70% dos casos são ligados à exposição ao asbesto e, portanto, às atividades industriais. Não há uma relação dose-resposta e estima-se que cerca de 8 a 13% dos trabalhadores expostos desenvolvam a doença.

Entretanto, a importância do mesotelioma não se restringe apenas à crescente incidência, apesar de as medidas legais que limitam o uso do asbesto, mas também à agressividade demonstrada pela sofrida e escassa sobrevida (6 a 8 meses), mesmo com tratamento adequado[7,11,71]. Deve-se ressaltar que esta tempestuosa evolução não se modificou apesar do desenvolvimento de extensas pesquisas e dos diversos esquemas terapêuticos propostos; na verdade, pouco avanço foi obtido quanto ao controle da doença e quanto ao aumento da sobrevida (média de 9 a 15 meses).

A fisiopatologia do mesotelioma ainda não está bem definida. Entretanto, as fibras de asbesto podem atuar como promotores em combinação com um carcinógeno ou podem interagir com o fuso mitótico causando alterações na agregação dos cromossomos e aneuploidias. Os fatores de crescimento das células mesoteliais (IGF I e II, PDGF I e II, FGF beta, TGF-beta 1, 2 e 3) constituem-se em estímulos para a proliferação das células do mesotelioma e a iniciação da angiogênese do tumor[7,11,12].

O SV40 (símio vírus 40) atua na inativação do citocromo p53 *in vitro*, sendo que sua expressão inibe a capacidade de supressão do tumor, potencialmente relacio-

nada ao desenvolvimento do fenótipo maligno. O papel do SV40 no mesotelioma em humanos ainda não está estabelecido[7,11].

Em geral, os pacientes estão na sexta década de vida, com sintomas que dependem da fase da doença. O diagnóstico clínico é baseado na história ocupacional associada a derrame pleural moderado a volumoso, recidivante, com quadro de opressão torácica moderada, dor progressiva e dispneia.

Geralmente, o mesotelioma é unilateral e apresenta características radiológicas de derrame pleural associado à massa tumoral em parênquima, com invasão de órgãos e estruturas adjacentes. Na TC de tórax, normalmente é caracterizado por espessamento circunferencial (incluindo pleura mediastinal) e melhor visualizado após a retirada de eventual derrame pleural. A RM e o PET-scan são úteis para avaliar a extensão da doença e planejar o tratamento[71-74].

O líquido pleural do mesotelioma é em geral viscoso (concentrações elevadas de ácido hialurônico), com proteína (acima de 4,5 g/dL) e DHL elevados (geralmente superior a 600 UI/L). A dosagem de IL-6 está elevada, e IL-1 beta e TNF-alfa estão relativamente baixos[7,11].

A biópsia pleural fechada e a citologia geralmente indicam a malignidade, chegando ao diagnóstico em cerca de 40%. Entretanto, comumente são incapazes de fornecer o diagnóstico, sendo necessários procedimentos mais invasivos para a coleta de material. São utilizados marcadores de imuno-histoquímica e anticorpos monoclonais para a diferenciação do mesotelioma e adenocarcinoma nas amostras colhidas. Durante a toracoscopia, podem ser observadas tumorações sólidas de superfície cinzenta, fundindo os folhetos pleurais e podendo encobrir todo o pulmão, ou mesmo invadir estruturas adjacentes nas fases mais avançadas[70,75,76].

O diagnóstico histológico é difícil pela variabilidade de aspectos encontrados no mesmo tumor. É diferenciado em três subtipos histológicos: epitelial, sarcomatoide e misto.

A sobrevida média varia de 12 a 17 meses, sendo inferior a 5% em 5 anos. São fatores de mau prognóstico: trombocitose, febre de origem indeterminada, tipo histológico sarcomatoide ou misto, idade acima de 65 anos e baixa *performance status*[75].

O tratamento do mesotelioma visa a oferecer uma melhora clínica e uma sobrevida prolongada. As modalidades de tratamento são a quimio e a radioterapia, o tratamento intrapleural (pleurodese e imunoterapia com IL-2 e INF-gama) e a cirurgia (pleuropneumectomia e *shunt* pleuroperitoneal), o uso combinado destas estratégias (tratamento multimodal) em pacientes selecionados melhora a sobrevida[70,71,76].

Referências bibliográficas

1. Harley R. Anatomy of the pleura. Semin Respir Med. 1987;9:1-6.
2. Pearson FG, Desaluriers J, Ginsberg RJ, et al., editors. Thoracic Surgery. New York: Churchill Livingstone, 1995.
3. Shields WT, editor. General Thoracic Surgery. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.
4. Crystal RG, West JB, Weibel ER, et al., editors. The Lung Scientific Foundations. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.
5. Wang NS. The performed stomas connecting the pleural cavity and the lymphatics in the parietal pleura. Am Rev Respir Dis. 1975;111:12-4.
6. Cooray GH. Defensive mechanisms in the mediastinum, with special reference to the mechanics of pleural absorption. J Pathol Bacteriol. 1949;61:551-67.
7. Light RW, Gary Lee YC. Textbook of pleural diseases. 2nd ed. FL USA: CRC press Taylor and Francis Group, LLC, 2008.
8. Gaudio E, Rendina EA, Pannarale L, Ricci C, Marinozzi G. Surface morphology of the human pleura. A scanning electron microscopic study. Chest. 1988;93:149-53.
9. Wang NS. Anatomy of the pleura. Clin Chest Med. 1998;19:229-40.
10. Henderson DW, Shikin KB, Whitaker D, et al. Pathology and diagnosis of mesothelioma. In: Henderson DW, Shikin KB, Langlois SP, et al., editors. Malignant mesothelioma. New York: Hemisphere, 1992.
11. Light RW, editor. Pleural diseases. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
12. Vargas FS, Teixeira LR, Marchi E. Derrame pleural. São Paulo: Roca, 2004.
13. Andrews PM, Porte KR. The ultrastructural morphology and possible functional significance of mesothelial microvilii. Anat Rec. 1973;177:409-26.
14. Millar AB. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in inflammatory and malignant pleural effusions. Thorax. 1999;54:707-10.
15. Yano S, Herbst RS, Shinohara H, Knighton B, Bucana CD, Killion JJ, et al. Treatment for malignant pleural effusion of human lung adenocarcinoma by inhibition of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase phosphorylation. Clin Cancer Res. 2000;6:957-65.
16. Allen SJ, Laine GA, Drake RE, Gabel JC. Superior vena caval pressure elevation causes pleural effusion formation in sheeps. Am J Physiol 1988;255:H492-95.
17. Agostoni E, D'Angelo E. Thickness and pressure of the pleural liquid at various heights and with various hydrothoraces. Respir Physiol. 1969;6:330-42
18. Yang B, Folkesson HG, Yang J, Matthay MA, Ma T, Verkman AS. Reduced osmotic water permeability of the peritoneal barrier in aquaporin-1 knock out mice. Am J Physiol. 1999;276:C76-81.
19. Marchi E, et al., editors. SBPT: Diretrizes na abordagem diagnóstica e terapeutica das doenças pleurais. J Bras Pneumol. 2006;32(Suppl 4).
20. Benseñor IM, Atta JA, Martins MA, editors. Semiologia Clínica. São Paulo: Sarvier, 2002.
21. Rasch BN, Carsky EW, Lane EJ, O'Callaghan JP, Heitzman ER. Pictorial essay: pleural effusion – explanation of some typical appearances. Am J Roentgenol. 1982;139:899-904.
22. Krejci CS, Trent EJ, Dubinsky T. Thoracic sonography. Respir Care. 2001;46:932-9.
23. Bombarda S, Soares-Junior J, Terra-Filho M, et al. Evaluation of lung tuberculosis by FDG-PET: Imaging – preliminary report. Int J Tuberc Lung Dis. 1999;3:S184.
24. Scott WS, Dewan NA. Use of positron emission tomography to diagnose and stage lung cancer. Clin Pulm Med. 1999;6:198-204.
25. Hausheer FH, Yarbro JW. Diagnosis and treatment of malignant pleural effusion. Semi Oncol. 1985;12:54-75.
26. Fetsch PA, Abati A. Imunocytochemistry in effusion cytology. A contemporary review. Cancer Cytopathol. 2001;93:293-308.
27. Afiune JB. Tuberculose extrapulmonar. In: Veronesi R, Focaccia R, editors. Tratado de Infectologia. São Paulo: Atheneu, 1997.
28. Harris RS, Thompson BT. Pleural effusion. In: Lee BW, Hsu SI, Stasior DS, editors. Quick consult manual of evidence-based medicine. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.
29. Capelozzi VL, Saldiva PHN, Antonangelo L, de Carvalho TS, Logulo A, de Carvalho CR, Deheinzelin D. Quantitation in inflammatory pleural disease to distinguish tuberculous and paramalignant from chronic non-specific pleuritis. J Clin Pathol. 1997;50:935-49.
30. Beck AM, Balknäs UN, Furst P. Food and nutritional care in hospitals: how to prevent undernutrition – report and guidelines from the Council Europe. Clin Nutr. 2001;20:455-60.
31. Machado MCLO, editor. Pneumologia: atualização e reciclagem. São Paulo: Soc. Paulista de Pneumologia e Tisiologia, vol III, 1999.
32. Bonica JJ. Management of pain. 2nd ed. Philadelphia: Lea and Febiger, vol 1, 1990.
33. Perron V, Schonwetter RS. Assessment and management of pain in palliative care patients. Cancer Control. 2001;8:15-24.
34. Genofre EH, Vargas FS, Teixeira LR, Vaz MAC, Marchi E. Edema pulmonar de reexpansão. J Pneumologia. 2003;29:101-6.
35. Tedde ML, Curi N, Jatene FB. Manual de cuidados e procedimentos em drenagem de tórax. São Paulo: Roche Quím Farm, 1992.
36. Rehse DH, Aye RW, Florence MG. Respiratory failure following talc pleurodesis. Am J Surg. 1999;177:437-40.
37. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ; BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. Thorax. 2010;65(Suppl 2):ii32-40.
38. Petrou M, Kaplan D, Goldstraw P. Management of recurrent malignant pleural effusion. The complimentary role of talc pleurodesis and pleuroperitoneal shunting. Cancer. 1995;75:801-5.
39. Schulze M, Boehle AS, Kurdow R, Dohrmann P, Henne-Bruns D. Effective treatment of malignant pleural effusion by minimal invasive thoracic surgery: thora-

coscopic talc pleurodesis and pleuroperitoneal shunts in 101 patients. Ann Thorac Surg. 2001;71:1809-12.
40. Mayo P. Early thoracotomy and decortication for non tuberculous empyema in adults with and without underlying disease. A 25-year review. Am Surg. 1985;51:230-6.
41. Goldstraw P. Treatment of postpneumectomy empyema: the case for fenestration. Thorax. 1979;34:740-3.
42. Filomeno LT, Campos JRC, Almeida AW, Werebe Ede C, Jatene FB, Leirner AA. A dedicated prothesis for open thoracostomy. Ann Thorac Surg. 1997;63:1494-6.
43. Maskell NA, Davies CWH, Nunn AJ, Hedley EL, Gleeson FV, Miller R, et al.; First Multicenter Intrapleural Sepsis Trial (MIST1) Group. UK controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. N Engl J Med. 2005;352:865-74.
44. Strange C, Sahn S. The Clinician's perspective on parapneumonic effusions and empyema. Chest. 1993;103:259-61.
45. Davies HE, Davies RJO, Davies CWH. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline. 2010;65:41-53.
46. Anthony VB, Loddenkemper R, Astoul P, Boutin C, Goldstraw P, Hott J, et al. Management of malignant pleural effusion. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:1987-2001.
47. Fujita A, Takabatake H, Takagi S, Sekine K. Combination chemotherapy in patients with malignant pleural effusions from non-small cell lung cancer. Chest. 2001;119:340-3.
48. Sahn SA. Malignant pleural effusions. In: Fishman JA. Fishman's pulmonary diseases and disorders. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1998.
49. Breen DP, Daneshvar C. Role of interventional pulmonology in the management of complicated parapneumonic pleural effusions and empyema Respirology. 2014;19:970-8.
50. de Campos JRM, Vargas FS, de Campos Werebe E, Cardoso P, Teixeira LR, Jatene FB, Light RW. Thoracoscopy talc poudrage: a 15 year experience. Chest. 2001; 119:801-6.
51. Centro de Vigilância Epidemiológica Alexandre Vranjac. Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo. Rev Saúde Pública. 2010;44(1):196-873.
52. Baumann MH, Strange C, Heffner JE, Light R, Kirby TJ, Klein J, et al.; AACP Pneumothorax Consensus Group. Management of spontaneous pneumothorax: an American College of Chest Physicians Delphi Consensus Statement. Chest. 2001;119:590-602.
53. Henry M, Arnold T, Harvey J. BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. Thorax. 2003;58(Suppl III):ii39-ii52.
54. Bense L, Eklund G, Wiman LG. Smoking and the increased risk of contracting pneumothorax. Chest. 1987;92:1009-12.
55. Wait MA, Esterera A. Changing clinical spectrum of spontaneous pneumothorax. Am J Surg. 1992;164:528-31.
56. Donahue DM, Wright CD, Viale G, Mathisen DJ. Resection of pulmonary blebs and pleurodesis for spontaneous pneumothorax. Chest. 1993;104:1767-9.
57. Bagheri K, Truitt T, Safirstein BH. Spontaneous pneumothorax in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Chest. 1993;103:226-7.
58. Schramel FMNH, Postmus PE, Vanderschueren RGJRA. Current aspects of spontaneous pneumothorax. Eur Respir J. 1997;10:1372-9.
59. Marquette CH, Marx A, Leroy S, Vaniet F, Ramon P, Caussade S, et al.; Pneumothorax Study Group. Simplified stepwise management of primary spontaneous pneumothorax: a pilot study. Eur Respir J. 2006;27:470-6.
60. Chan SS, Rainer TH. Primary spontaneous pneumothorax: 1-year recurrence rate after simple aspiration. Eur J Emerg Med. 2006;13:88-91.
61. Noppen M, Alexander P, Driesen P, Slabbynck H, Verstraeten A. Manual aspiration versus chest tube drainage in first episodes of primary spontaneous pneumothorax. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:1240-4.
62. Ayed AK, Chandrasekaran C, Sukumar M. Aspiration vs tube drainage in primary spontaneous pneumothorax: a randomised study. Eur Respir J. 2006;27:477-82.
63. Videm V, Pillgram-Larsen J, Ellingsen O, Andersen G, Ovrum E. Spontaneous pneumothorax in chronic obstrutive pulmonary disease: complications, treatment and recurrences. Eur J Respir Dis. 1987;71:365.
64. Leigh-Smith S, Harris T. Tension pneumothorax - time for a re-think? Emerg Med J. 2005;22:8-16.
65. Santillan-Doherty P, Argote-Greene LM, Guzman-Sanchez M. Thoracoscopic management of primary spontaneous pneumothorax. Am Surg. 2006;72:145-9.
66. Milanez JR, Vargas F, Filomeno LB, Fernandez A, Jatene A, Light RW. Intrapleural talc for prevention of recurrent pneumothorax. Chest. 1994;106:1162-5.
67. Cardillo G, Carleo F, Giunti R, Carbone L, Mariotta S, Salvadori L, et al. Videothoracoscopic talc poudrage in primary spontaneous pneumothorax: A single--institution experience in 861 cases. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006;131:322-8.
68. Light RW. Talc should not be used for pleurodesis. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:2023-6.
69. Ben-Nun A, Soudack M, Best LA. Video-assisted thoracoscopic surgery for recurrent spontaneous pneumothorax: the long-term benefit. World J Surg. 2006 30:285-90.
70. Jaklitsch MT, Grondin SC, Sugarbaker DJ. Treatment of malignant mesothelioma. World J Surg. 2001;25:210-7.
71. Pistolesi M, Rusthoven J. Malignant pleural mesothelioma: Update, current management and newer therapeutic strategies. Chest. 2004;126:1318-29.
72. Hughes RS. Malignant pleural mesothelioma. Am J Med Sci. 2005;329:29-44.
73. Bernard F, Sterman D, Smith RJ, Kaiser LR, Albelda SM, Alavi A. Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxy-glucose positron emission tomography. Chest. 1998;114:713-22.
74. Bittner RC, Felix R. Magnetic resonance (MR) imaging of the chest: state of the art. Eur Respir J. 1998;11:1392-404.
75. Curran D, Sahmoud T, Therasse P, van Meerbeeck J, Postmus PE, Giaccone G. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: The European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. J Clin Oncol. 1998;16:145-52.
76. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine post operative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 1999;117:54-65.

Pneumonia 6

Sílvia Vidal Campos
Pedro Caruso

SUMÁRIO

Pneumonia adquirida na comunidade

Introdução e definições

Pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é a infecção do trato respiratório inferior causada por agentes adquiridos na comunidade ou com surgimento em até 48 horas após admissão hospitalar. Estão excluídos dessa definição aqueles que apresentam internação hospitalar por mais de 2 dias nos últimos 90 dias; residem em casa de repouso; receberam antibióticos endovenosos e/ou quimioterapia nos últimos 30 dias e tratam-se em clínicas de hemodiálise. Esses pacientes apresentam maior risco de infecção por germes multirresistentes e, por isso, serão abordados como pneumonia associada à assistência a saúde, que será discutida adiante neste capítulo.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que a pneumonia é a principal causa de óbito por infecção nos Estados Unidos, resultando em cerca de 50.000 óbitos em 2012. Esse número provavelmente é subestimado, tendo em vista que a sepse, da qual pneumonia é a fonte principal, e mortes atribuídas a outras condições (p. ex., câncer, doença de Alzheimer etc.), das quais pneumonia também é o evento terminal, é contada separadamente[1]. No Brasil, a pneumonia afeta cerca de 2,1 milhões de brasileiros todos os anos, segundo dados do DATASUS. Com mais de 960 mil casos por ano, é a principal causa de internação hospitalar e a quinta causa de morte no Brasil em 2011[2].

A pneumonia adquirida na comunidade (PAC) grave, que requer internação hospitalar para tratamento, é associada a elevada mortalidade nos anos subsequentes ao evento, mesmo em pacientes jovens sem morbidades associadas. O custo das admissões hospitalares por PAC também é elevado, especialmente daquelas que requerem internação em unidade de terapia intensiva[1].

Fisiopatologia

Os pulmões são constantemente expostos a partículas e microrganismos que estão presentes nas vias aéreas superiores e, por microaspiração, chegam ao trato respiratório inferior. O desenvolvimento da infecção indica deficiência da defesa do hospedeiro, exposição a agente altamente virulento ou inoculação excessiva do agente. Além da microaspiração, a disseminação hematogênica é outro mecanismo fisiopatológico presente, principalmente na infecção por *Staphylococcus aureus*.

Etiologia

Embora inúmeros patógenos possam causar a PAC, os mais frequentes são em número limitado. Anteriormente, em até 50% dos doentes com PAC não se conseguia isolar o agente causador, mas o avanço de métodos diagnósticos como PCR para múltiplos agentes e também a pesquisa de antígenos urinários aumentaram a capacidade de diagnóstico etiológico para até 80% dos casos de pneumonia comunitária e associada aos cuidados da saúde. Os agentes etiológicos variam de acordo com a localidade, características do paciente e gravidade da PAC. *Streptococcus pneumoniae* era o agente responsável por

95% dos casos de pneumonia na era pré-antimicrobiano. Apesar de permanecer como o principal agente causador dessa entidade, sua frequência decaiu após uso da vacina antipneumocócica para adultos e da pneumocócica conjugada para crianças, além da redução da taxa de tabagismo[1].

Outras bactérias que causam PAC são *Haemophilus influenza*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa* e outros bacilos Gram-negativos. Os agentes atípicos, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydophila pneumoniae*, além das espécies de *Legionella* completam os principais agentes bacterianos das PAC. Algumas características do hospedeiro podem aumentar a chance de PAC por agentes específicos (Quadro 1). Além disso, estudos sugerem que parte das PAC são causadas por infecções mistas com envolvimento de um germe atípico[3]. Em adultos admitidos no hospital por PAC, 18% tinham evidência de envolvimento viral e em 9% esta foi a única etiologia encontrada. Em crianças de 0 a 17 anos de idade com PAC e internação hospitalar, a prevalência das infecções virais chega a quase 90% dos casos em menores de 2 anos, 75% de 2 a 4 anos, 55% de 5 a 9 anos e 40% de 10 a 17 anos. O vírus sincicial respiratório (VSR) foi o agente mais importante na faixa etária até 5 anos, e o Rhinovírus entre 5 e 17 anos de idade[4].

Quadro clínico

Os pacientes com PAC geralmente apresentam-se com início agudo ou subagudo de febre (78%), tosse (82%) com ou sem expectoração e dispneia (40 a 90%). Outros sintomas comuns, como dor torácica, dor pleurítica e escarro com hemoptoicos, além de sintomas inespecíficos, como mialgias, anorexia e fadiga, podem estar presentes[11,12].

Os achados de exame físico como taquipneia, taquicardia, hipotensão, crepitações localizadas e sinais sugestivos de consolidação podem estar presentes em frequência e combinação variáveis, e são sugestivos de pneumonia[12].

É importante notar que os pacientes idosos frequentemente não apresentam febre, tosse ou mesmo dispneia. Podem apresentar-se com quadro clínico inespecífico, como desorientação, mudanças abruptas da capacidade funcional e descompensação de uma doença previamente estável, como diabete, DPOC ou insuficiência cardíaca.

O diagnóstico diferencial da PAC é extenso (Quadro 2) e deve ser considerado para escolha da terapêutica adequada.

Diagnóstico

O diagnóstico da pneumonia baseia-se em achados clínicos (febre, tosse, expectoração, dor torácica) e achados de exame físico (estertores crepitantes, sinais de consolidação, taquipneia, taquicardia) confirmados pela radiografia de tórax, já que nenhum conjunto de sinais e sintomas é acurado o bastante para predizer com alto grau de certeza a presença de pneumonia. Em idosos, os sinais e os sintomas podem ser mais sutis e menos específicos[3,12].

A radiografia de tórax também é importante para avaliação da gravidade, identificação de complicações (p.

Quadro 1. Condições epidemiológicas e fatores de risco para patógenos específicos

Condição	Patógenos comumente encontrados
Alcoolismo	*S. pneumoniae*, anaeróbios orais, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* spp, *M. tuberculosis*
DPOC e/ou tabagismo	*Haemophilus influenzae*, *P. aeruginosas*, *Legionella* spp, *S. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydophila pneumoniae*
Aspiração	Gram-negativos entéricos, anaeróbios orais
Abscesso pulmonar	Anaeróbios orais, Gram-negativos (*Klebsiella pneumoniae*), *S. aureus*, *M. tuberculosis*, fungos, micobactérias
Exposição a fezes de pássaros e morcegos	*Histoplasma capsulatum*
Exposição a pássaros	*Chlamydia psittaci* (psitacose)
Exposição a coelhos	*Francisella tularensis*
Exposição a animais de fazenda ou a gata prenha	*Coxiella burnetti* (febre Q)
Aids	*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. tuberculosis*, *Pneumocystis jiroveci*, *Cryptococcus*, histoplasma, *Aspergillus*, micobactérias atípicas (especialmente *Mycobacterium kansasii*), *P. aeruginosa*, *H. influenzae*
Hotel ou cruzeiro de navio nas últimas 2 semanas	*Legionella pneumophila*
Epidemia de influenza	Influenza, *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae*
Tosse por mais de 2 semanas com guincho e vômito pós-tosse	*Bordetella pertussis*
Doença pulmonar estrutural (p. ex., bronquiectasia)	*P. aeruginosas*, *Burkholderia cepacia*, *S. aureus*
Uso de droga injetável	*S. aureus*, anaeróbios, *M. tuberculosis*, *S. pneumoniae*
Obstrução endobrônquica	Anaeróbios, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*

Adaptado de ATS 2007.

ex., derrame pleural) e diagnóstico diferencial. É importante dar atenção aos pacientes imunossuprimidos (principalmente os neutropênicos) que podem apresentar-se inicialmente sem alterações radiológicas. Padrões radiológicos incluem consolidação lobar, focos de consolidação, opacidades intersticiais e cavitação. Não é possível afirmar com segurança o agente etiológico baseando-se no padrão radiológico da radiografia de tórax (Figura 1).

O diagnóstico etiológico ainda é difícil, embora novos métodos tenham aumentado o diagnóstico etiológico para até 80% dos pacientes. No entanto, esse novo arsenal de testes não está amplamente disponível e sua relação de custo-efetividade não foi testada e pode ser alta, especialmente em países em desenvolvimento. Portanto, a pesquisa do agente etiológico fica reservada para os casos graves ou naqueles em que, pelos dados epidemiológicos e clínicos, imagina-se que o resultado possa mudar o tratamento empírico padrão[3] (Quadro 3). Para esse grupo de pacientes, cultura de escarro, hemoculturas e pesquisa urinária para antígenos de *Legionella* (positivas em até 75% dos casos de infecção por *Legionella pneumophila* sorotipo 1) e pneumoco (positividade de até 88% em pneumonias com bacteremia), bem como reação em cadeia de polimerase (PCR) para pesquisa de vírus respiratórios da comunidade devem ser realizados. A cultura de escarro é positiva em até 80% dos casos de

Quadro 2. Diagnóstico diferencial de pneumonia adquirida na comunidade (PAC)

Radiografia de tórax anormal	Radiografia de tórax normal
Congestão pulmonar – insuficiência cardíaca com sintomas virais	Exacerbação aguda de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)
Pneumonite aspirativa	Influenza
Infarto pulmonar	Bronquite aguda
Exacerbação aguda, fibrose pulmonar	Pertússis
Exacerbação aguda de bronquiectasias	Asma com sintomas virais
Pneumonia eosinofílica	
Pneumonite de hipersensibilidade	
Vasculite pulmonar	
Lesão pulmonar induzida pela cocaína ("*crack lung*")	

Modificado de Wunderink, 2014[5].

Figura 1. Pneumonia comunitária do lobo inferior esquerdo. O quadro clínico agravou-se e exigiu internação em unidade de terapia intensiva. Nota-se cateter venoso central introduzido na veia subclávia esquerda.

Quadro 3. Indicações clínicas de outros testes diagnósticos

Indicação	Hemocultura	Cultura de escarro	*Legionella**	Pneumococo*	Outros
UTI	X	X	X	X	X**
Falha de tratamento de paciente ambulatorial		X	X	X	
Opacidade cavitária	X	X			X***
Leucopenia	X			X	
Etilismo	X	X	X	X	
Doença hepática crônica grave	X			X	
Doença pulmonar obstrutiva/estrutural grave		X			
Asplenia (anatômica ou funcional)	X			X	
Viagem recente (2 semanas)			X		X****
Legionella TAU +*		X****			
Pneumococo TAU +*	X	X			
Derrame pleural	X	X	X	X	X#

*Teste de antígeno urinário (TAU). **Broncoscopia com lavado broncoalveolar se intubado e imunodeprimido. ***Cultura e pesquisa direta para fungo e tuberculose. ****Eventual cultura em meio específico para *Legionella*. #Toracocentese com coloração de Gram e cultura de líquido pleural. Adaptado de ATS 2007.

pneumonia por *S. pneumoniae* quando coletada antes ou até 12 horas após o início da terapia antimicrobiana, porém a positividade das hemoculturas não ultrapassa 25%[1].

Todos os pacientes com PAC que apresentem derrame pleural puncionável devem ser submetidos à toracocentese. O material deve ser submetido à coloração de Gram e cultura, além das análises bioquímicas. O rendimento da coloração de Gram e da cultura do líquido pleural é baixo, mas sua implicação terapêutica, em termos de escolha do antibiótico e necessidade de drenagem, justifica o procedimento[3,13]. A broncoscopia com lavado broncoalveolar não é necessária na maioria dos casos de PAC, ficando reservada sua indicação para PAC em pacientes imunocomprometidos ou nos casos em que houver falha terapêutica[3,13].

Outros exames laboratoriais

Além dos exames para diagnóstico etiológico, exames laboratoriais adicionais são geralmente recomendados para pacientes que necessitam de hospitalização. Entre eles, hemograma, ureia, creatinina, sódio, potássio, glicemia, enzimas hepáticas, bilirrubinas e gasometria arterial.

Estratificação de risco

Praticamente todas as decisões quanto à escolha do tratamento, exames diagnósticos a serem feitos e local de tratamento da PAC baseiam-se na avaliação inicial da gravidade da PAC.

A gravidade de um episódio de PAC é estimada por meio de critérios baseados em dados de história, exame físico e exames complementares. Os critérios já foram amplamente validados em ensaios clínicos e são recomendados nas diretrizes de diferentes sociedades de pneumologia e doenças infecciosas. Dois são os principais: FINE (ou PSI – *pneumonia severity index*) e CURB-65. Ambos avaliam a necessidade ou não de internação[3]. Um estudo recente identificou o FINE/PSI como escore mais sensível para definir o grupo de pacientes que necessitam de internação em unidade de terapia intensiva.

O índice de gravidade da PAC (PSI) foi derivado e validado como parte do *Pneumonia Patient Outcomes Research Team* (PORT), um estudo prospectivo realizado com o propósito de identificar pacientes com PAC com baixo risco de mortalidade, que poderiam ser tratados ambulatorialmente com segurança[3,14].

O escore de FINE é composto de duas etapas. Na primeira, se não houver um fator de risco, o paciente é definido como classe I de risco e não necessita de maior exploração complementar. Os fatores de risco avaliados estão nos Quadros 4 e 5[14].

Se na primeira etapa existir algum fator de risco presente, passa-se para a segunda, que considera dados clínicos, laboratoriais e a radiografia de tórax. Para cada um desses dados, o paciente recebe uma pontuação e, em função do total de pontos atingidos, os pacientes são separados nas classes II a V[14].

Com o valor obtido do Quadro 5, classifica-se a PAC em cinco classes de gravidade (Tabela 1). Essa classificação leva em conta o risco de óbito em cada classe e, portanto, ajuda na decisão do local de tratamento[14].

O escore CURB-65 é um índice que, assim como o escore de FINE, permite identificar os pacientes com pneumonia e baixo potencial de gravidade. Ele é bastante simples e avalia objetivamente a presença de cinco fatores[15]:

C = confusão mental;
U = ureia > 50 mg/dL;
R = respiração (FR > 30);
B = pressão arterial (PAS < 90 mmHg e/ou PAD < 60 mmHg);
65 = idade maior que 65 anos.

É dado um ponto para cada fator presente. Pacientes com escore 0 ou 1 (se apenas a idade pontuar) podem ser tratados ambulatorialmente, enquanto indivíduos com escores maiores devem ser internados[15].

Quadro 4. Escore de estratificação de gravidade de FINE – Primeira etapa

Idade > 50 anos
Presença de comorbidades: neoplasia, doença hepática, insuficiência cardíaca, doença cerebrovascular, insuficiência renal
Exame físico: FC > 125 bpm, FR ≥ 30 irpm, PAS < 90 mmHg, temperatura < 35°C ou ≥ 40°C, confusão mental

Quadro 5. Escore de estratificação de gravidade de FINE – Segunda etapa

Pontuação da segunda etapa de avaliação

Variável	Pontos
Sexo masculino	Idade
Sexo feminino	Idade – 10
Mora em casa de repouso	10
Doença neoplásica	30
Doença hepática	20
Insuficiência cardíaca	10
Doença cerebrovascular	10
Doença renal	10
Confusão mental	20
FR ≥ 30 irpm	20
PAS < 90 mmHg	20
Temperatura axilar < 35°C ou ≥ 40°C	15
FC ≥ 125 bpm	10
pH < 7,35	30
Ureia ≥ 70 mg/dL	20
Na < 130 mEq/L	20
Glicose > 250 mg/dL	10
HT < 30%	10
PaO_2 < 60 mmHg ou $SatO_2$ < 90%	10
Derrame pleural	10

Tabela 1. Classes de gravidade da PAC segundo escore de FINE

Pontos	Classe	Mortalidade	Tratamento
Sem pontuação	I	0,1 a 0,4%	Ambulatorial
≤ 70	II	0,6 a 0,7%	Ambulatorial
71 a 90	III	0,9 a 2,8%	Observação
91 a 130	IV	8,5 a 9,3%	Hospitalar
> 130	V	27 a 31,1%	Hospitalar

É importante notar que a decisão do local de tratamento da PAC deve sempre estar subordinada ao julgamento clínico, principalmente diante de situações não previstas nesses escores de gravidade. Em suma, pacientes de baixo risco (PSI de I a III ou CURB-65 de 0 a 1) podem ser tratados ambulatorialmente, na ausência de alterações graves dos sinais vitais (em relação ao PSI) ou comorbidades graves (no caso do CURB-65) e se não houver impedimentos sociais e condições que impeçam a ingestão correta das medicações[13].

Aproximadamente 10% dos pacientes admitidos no hospital com PAC requerem admissão em UTI, entretanto as indicações variam largamente entre médicos e instituições. É importante a tentativa de padronização da indicação de internação em UTI para otimizar a utilização desse recurso e não atrasar a ida à UTI dos pacientes que realmente necessitem. Embora o CURB-65 e o PSI classe V de gravidade sejam escores objetivos para identificação de pacientes com indicação de UTI, ambos mostraram-se, ao longo do tempo, muito sensíveis e pouco específicos. A American Thoracic Society propõe um novo critério para definir PAC grave e indicar tratamento em UTI, embora o critério não esteja fundamentado em estudos prospectivos. O critério estabelece dois itens como critérios maiores, que, por si só, indicam tratamento em UTI. Além disso, a necessidade de UTI é indicada pela presença de três critérios menores[3] (Quadro 6).

Quadro 6. Critério da American Thoracic Society para PAC grave

Critério menor	FR ≥ 30 irpm/min
	$PaO_2/FiO_2 \leq 250$
	Infiltrado multilobar
	Confusão/desorientação
	Uremia (U ≥ 50 mg/dL)
	Leucopenia
	Trombocitopenia (< 100.000)
	Hipotermia (temperatura central < 36°C)
	Hipotensão necessitando de reposição volêmica agressiva
Critério maior	Ventilação mecânica invasiva
	Choque séptico

Adaptado de ATS 2007.

Tratamento

O aspecto mais importante a ser considerado na escolha do esquema do tratamento empírico da PAC é a gravidade da apresentação clínica inicial, principal determinante do local de tratamento do paciente: ambulatorial, hospitalar ou em unidade de terapia intensiva. Também influencia de modo significativo nessa escolha a presença de comorbidades e de condições de risco para agentes particulares (Quadro 7).

Pacientes ambulatoriais

Os pacientes com PAC sem necessidade de internação são tratados com antibióticos escolhidos empiricamente, baseados no patógeno mais provável. De acordo com o consenso das sociedades americanas de tórax e de doenças infecciosas (IDSA/ATS), os antibióticos indicados para pacientes previamente hígidos e sem condições de risco específicas devem ser os macrolídeos (azitromicina ou claritromicina)[3]. Entretanto, alguns consensos europeus, como o britânico e o sueco, mantêm a escolha da amoxicilina como droga de tratamento empírico para PAC não complicada. Os argumentos são:

1. *Streptococcus pneumoniae* apresenta maior sensibilidade a penicilina e derivados do que aos macrolídeos em diversos países.
2. Apesar da queda na prevalência de PAC por *S. pneumoniae*, ainda é o principal agente dessa entidade.
3. Caso o paciente não apresente resposta clínica satisfatória, os macrolídeos poderão ser iniciados e/ou associados[1].

Pacientes com comorbidades

- DPOC, insuficiência cardíaca, doença renal, diabete melito, alcoolismo, câncer, asplenia, condições imunossupressoras, uso de antibiótico nos últimos 3 meses.
- Fluoroquinolonas respiratórias (levofloxacino, gemifloxacino, moxifloxacino)[3].
- Betalactâmicos (amoxicilina, amoxicilina/clavulanato, cefuroxima) + macrolídeos[3].

A presença de comorbidades significativas ou uso prévio de antibióticos nos últimos 3 meses aumentam a probabilidade de infecção por germes resistentes. Antibióticos da mesma classe dos antibióticos usados previamente devem ser evitados para tratamento de uma nova infecção.

Quadro 7. Antibioticoterapia recomendada para patógenos específicos

Microrganismo	Primeira escolha	Segunda escolha
Streptococcus pneumoniae penicilina não resistente MIC < 2 μg/mL	Penicilina G, amoxicilina	Macrolídeos, cefalosporina oral (cefuroxima), parenteral (ceftriaxona, cefuroxima, cefotaxima), clindamicina, fluoroquinolona respiratória
Streptococcus pneumoniae penicilina resistente MIC > 2 μg/mL	Agentes escolhidos de acordo com a suscetibilidade, cefotaxima, ceftriaxona, fluoroquinolona	Vancomicina, linezolida, alta dose de amoxicilina (3 g/dia com MIC < 4 μg/mL)
Haemophilus influenzae: não produtor de betalactamase	Amoxicilina	Fluoroquinolona, macrolídeo
Haemophilus influenzae: produtor de betalactamase	Cefalosporina de 2ª e 3ª geração	Fluoroquinolona, macrolídeo
Mycoplasma pneumoniae/ Chlamydophila pneumoniae	Macrolídeo	Fluoroquinolona
Legionella	Fluoroquinolona, azitromicina	Doxiciclina
Chlamydophila psittaci	Tetraciclina	Macrolídeo
Coxiella burnetii	Tetraciclina	Macrolídeo
Francisella tularensis	Doxiciclina	Gentamicina, estreptomicina
Yersinisa pestis	Estreptomicina, gentamicina	Doxiciclina, fluoroquinolona
Enterobactéria	Cefalosporina de 3ª geração, carbapenêmico* (escolha se ESBL)	Betalactâmico/inibidor de betalactamase**, fluoroquinolona
Pseudomonas aeruginosa	Betalactâmico antipseudomonas*** associado ou não (ciprofloxacino, levofloxacino, aminoglicosídeo)	Ciprofloxacino
Burkholderia pseudomallei	Carbapenêmico, ceftazidima	Fluoroquinolona, trimetoprim
Acinetobacter sp	Carbapenêmico	Cefalosporina, ampicilina/sulbactam, colistina
Staphylococcus aureus meticilina-sensível	Oxacilina	Cefazolina, clindamicina
Staphylococcus aureus meticilina-resistente	Vancomicina, linezolida	
Bordetella pertussis	Macrolídeo	Trimetoprim/sulfa
Anaeróbio/aspiração	Betalactâmico/inibidor de betalactamase, clindamicina	Carbapenêmico
Vírus influenza	Oseltamivir, zanamivir	

Adaptado de ATS 2007. *Imipenem, meropenem, ertapenem. **Piperacilina/tazobactam, ampicilina/sulbactam, amoxicilina/clavulanato. ***Ticarcilina, piperacilina, ceftazidima, cefepima, aztreonam, imipenem, meropenem.

Pacientes internados

O tratamento empírico para pacientes internados deve ser instituído baseando-se nos patógenos mais prováveis, tendo em vista as comorbidades e as condições específicas. Se houver isolamento do patógeno, a terapia deve ser direcionada.

Pacientes internados (exceto em UTI):

- Fluoroquinolonas respiratórias[3].
- Betalactâmicos (ceftriaxona, cefotaxima, ampicilina/sulbactano) + macrolídeo[3].

A recomendação para associação betalactâmico + macrolídeo ou a monoterapia com fluoroquinolona é baseada em estudos retrospectivos que mostraram redução da mortalidade com o uso desse esquema em relação ao uso da cefalosporina isolada. A monoterapia com macrolídeo pode ser considerada em pacientes jovens, eventualmente internados por outro motivo que não a PAC, com doença não grave, sem comorbidades importantes e sem fatores de risco para patógenos Gram-negativos.

A terapia inicial deve ser endovenosa; entretanto, certos pacientes sem fatores de risco para PAC grave podem ser tratados por via oral, especialmente com antibióticos com alta biodisponibilidade, como as fluoroquinolonas.

Pacientes internados em UTI

Betalactâmicos + macrolídeos ou fluoroquinolonas respiratórias[3]: o papel da monoterapia com fluoroquinolona respiratória na PAC grave ainda não foi estabelecido. Em um estudo observacional, os pacientes com PAC e choque que foram tratados com terapia combinada (cefalosporina + macrolídeo) tiveram mortalidade menor que os tratados com monoterapia com fluoroquinolona respiratória. Atentar:

- Durante períodos de maior atividade do vírus influenza na comunidade (outono/inverno), tratamento

com o antiviral oseltamivir deverá ser instituído (mesmo que decorrentes > 48 horas do início dos sintomas).

- Considerar fatores de risco para infecções por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente (MRSA) e iniciar tratamento específico.
- Considerar fatores de risco para infecções por *Pseudomonas aeruginosa* e iniciar tratamento específico com betalactâmico com efeito antipseudomonas ou carbapenêmicos.

Pneumonia por influenza

A pneumonia da comunidade por influenza (A ou B) é grave, com elevado risco de infecção bacteriana sobreposta e, consequentemente, alto índice de internação hospitalar e óbito em grupos de risco. Em 2009, a pandemia pelo influenza A H1N1 (gripe suína) que se originou no México espalhou-se por mais de 200 países. Acometeu, principalmente, crianças, idosos, gestantes e pacientes com comorbidades cardiopulmonares. Resultou em mais 8.700 óbitos. No Brasil, naquele ano, 9.249 casos foram confirmados em 3 meses, incluindo 699 óbitos (0,47/100.000 habitantes). No mesmo período, em São Paulo foram registrados 3.733 casos e 327 óbitos (0,79/100.000 habitantes). A Figura 2 apresenta manifestação macroscópica e a microscopia óptica da pneumonia por influenza A H1N1[6].

O tratamento antiviral de escolha é o oseltamivir. No Brasil, os registros de resistência ainda são muito baixos. Estudos demonstram que o tratamento com oseltamivir, quando instituído precocemente, é efetivo na abreviação dos sintomas (até 48 horas dos sintomas) para casos não complicados. Em casos graves, pacientes hospitalizados, imunossuprimidos ou com complicação bacteriana secundária, a instituição da medicação deverá ser feita a qualquer momento (mesmo que > 48 horas dos sintomas).

O tratamento concomitante com corticosteroides ainda é controverso por ter sido avaliado em estudos observacionais que demonstraram maior mortalidade quando doses elevadas foram usadas, porém um potencial efeito benéfico com doses menores e por períodos mais curtos. Estudos experimentais demonstraram que a infecção por influenza, quando precede a pneumonia bacteriana, desregula a função fagocitária e de linfócitos, resultando em

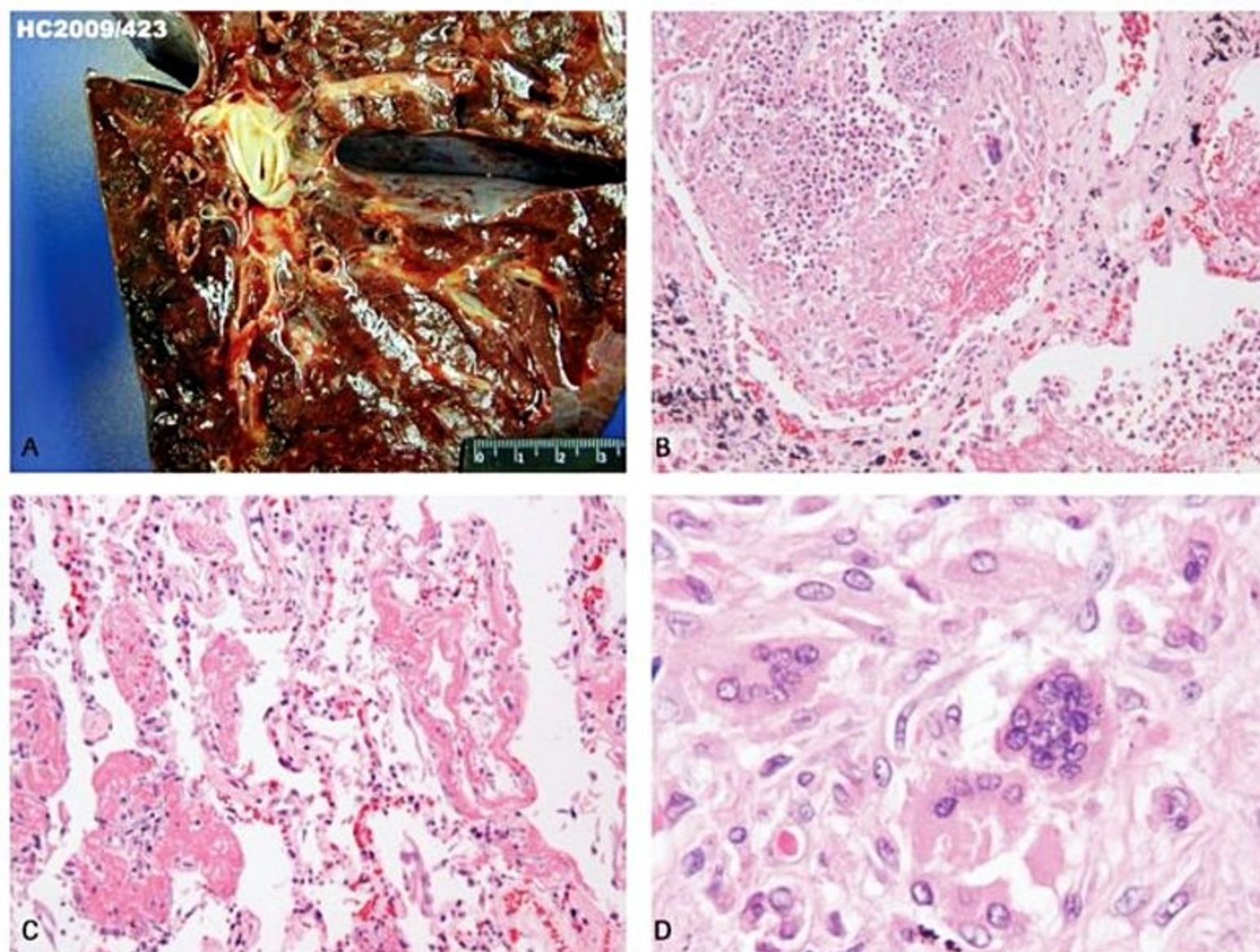



Figura 2. Aspecto macroscópico, *post-mortem*, de pneumonia por influenza A H1N1 (A) e os aspectos da microscopia óptica e da coloração HE que evidenciam: broncopneumonia (B), lesão alveolar difusa exsudativa (C) e células gigantes multinucleadas de permeio (D).

alteração da resposta imune inata, predominantemente neutrofílica. O uso de corticoides para modular essa resposta pode trazer benefícios ao desfecho clínico[7].

Pneumonia aspirativa

- Clindamicina, amoxicilina/clavulanato ou metronidazol.
- Metronidazol deve ser evitado como monoterapia.

A pneumonia aspirativa ocorre quando bactérias da orofaringe chegam às vias aéreas distais e refere-se à infecção pulmonar por bactérias menos virulentas, primariamente anaeróbias, que constituem parte da flora normal da orofaringe. A evolução clínica é, em geral, mais indolente com sintomas, arrastando-se por vários dias ou até semanas. Muitos pacientes podem apresentar-se com abscesso pulmonar, pneumonia necrotizante ou empiema secundário a fístula broncopulmonar[6-8].

Os aspectos clínicos característicos de uma pneumonia aspirativa com envolvimento de anaeróbios são:

- Sintomas indolentes.
- Condições predisponentes à aspiração: pacientes portadores de doença neurológica sequelar (AVC, demência e doenças neuromusculares, alcoólatras e portadores de doenças da motilidade esofágica).
- Ausência de bacteremia.
- Cultura de escarro sem crescimento bacteriano.
- Escarro pútrido.
- Presença de doença periodontal.
- Evidência de necrose pulmonar em radiografia ou tomografia torácica.

Corticosteroides

A terapia com corticosteroides sistêmicos tem se mostrado útil em pacientes em choque séptico e insuficiência suprarrenal relativa. O papel da corticoterapia na PAC grave ainda é incerto[13]. No entanto, recentemente estudos mostraram benefício do uso de corticosteroides em PAC grave. Estudo prospectivo em pacientes com PAC grave mostrou que a infusão contínua de hidrocortisona por 7 dias diminuiu o tempo de internação hospitalar e a mortalidade[7]. Um estudo retrospectivo em 2015 demonstrou menor falha terapêutica (choque, necessidade de ventilação mecânica ou óbito) naqueles que usaram metilprednisolona 0,5 mg/kg 12/12 horas por 5 dias. Se esse estudo for reproduzível, esses achados podem mudar a conduta terapêutica atual para PAC grave[8].

Duração do tratamento

O tratamento deve ser administrado por pelo menos 5 dias e não deve ser interrompido antes de o paciente atingir os critérios de estabilidade clínica e estar afebril por 48 ou 72 horas. Tratamentos mais longos podem ser necessários no caso de patógenos menos comuns, como *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*[3].

Resposta ao tratamento

Com a antibioticoterapia adequada, alguma melhora do quadro clínico deve ser observada nas primeiras 48 a 72 horas. Deve-se avaliar o padrão da febre, frequência respiratória, frequência cardíaca, oxigenação, pressão arterial e estado clínico geral[3].

O tempo para resolução do infiltrado pulmonar à radiografia de tórax é variável, podendo geralmente oscilar entre 4 e 12 semanas. A melhora clínica não precisa ocorrer paralelamente à melhora radiológica. Alguns pacientes podem apresentar sequelas radiológicas definitivas, como estrias fibróticas, deformações vasculares ou brônquicas, obliteração de seios costofrênicos e bronquiectasias.

Casos de pacientes que não obtiveram melhora clínica após 72 horas do início do tratamento ou que pioraram nas primeiras 48 horas são considerados como falha terapêutica.

Falha terapêutica

De 6 a 15% dos pacientes internados com PAC não respondem ao tratamento antibiótico inicial. Sabe-se que a mortalidade nesse grupo é maior. Deve-se tentar estabelecer uma avaliação sistemática para se identificar a etiologia da falha terapêutica desses pacientes, conforme sugere o Quadro 8.

De maneira geral, mudanças na antibioticoterapia antes das primeiras 72 horas devem ser consideradas apenas em pacientes que evoluam com deterioração do quadro clínico e em que não se consiga excluir causa infecciosa. A mudança antes de 72 horas também deve ser considerada quando os resultados das culturas, testes etiológicos ou dados epidemiológicos sugerirem uma etiologia infecciosa alternativa.

Resposta inadequada do hospedeiro, em vez de antibioticoterapia inadequada, é a causa mais comum de não resposta quando se usa o tratamento antibiótico padrão; portanto, deve-se sempre avaliar as comorbidades do paciente como possíveis causas para resposta inadequada.

Ao avaliar um paciente que não respondeu ao tratamento empírico, é importante extrair dados epidemiológicos mais detalhados que possam sugerir uma etiologia infecciosa incomum (tuberculose, pneumocistose, *Legionella*). Outros procedimentos diagnósticos podem ser rea-

Quadro 8. Causas para ausência de resposta terapêutica ao tratamento empírico da pneumonia adquirida na comunidade
Microrganismo certo, porém dose ou antimicrobiano inadequado
Microrganismo resistente
Microrganismo certo, antimicrobiano certo, porém infecção fechada (p. ex., empiema)
Antimicrobiano não administrado
Obstrução (p. ex., neoplasia pulmonar, corpo estranho)
Identificação errada do agente etiológico
Causas não infecciosas
Febre medicamentosa (p. ex., vancomicina)
Presença de infecção concomitante não identificada (p. ex., meningite)

lizados, como tomografia de tórax e broncoscopia. A broncoscopia pode avaliar a presença de obstrução brônquica que esteja causando pneumonia pós-obstrutiva, além de realizar a coleta de lavado broncoalveolar para análise citológica e microbiológica. Em alguns casos, pode-se realizar a biópsia transbrônquica. Finalmente, a biópsia pulmonar cirúrgica pode ser realizada em casos selecionados, principalmente quando uma extensa pesquisa etiológica foi inconclusiva e houve falha do tratamento empírico.

Prevenção

A vacinação contra pneumococo (23-valente não conjugada) e influenza é a principal forma de prevenção contra PAC. Todas as pessoas com 50 anos de idade ou mais, risco aumentado de complicações, contatos intradomiciliares de pessoas de alto risco e profissionais de saúde devem receber anualmente a vacina do vírus inativado da influenza. A vacinação contra influenza está associada à diminuição de pneumonia, de hospitalização e de morte.

A vacina pneumocócica é recomendada para pessoas com 65 anos de idade ou mais e para aquelas com risco aumentado de infecção, ou seja: doenças cardiopulmonares crônicas, diabete, alcoolismo, hepatopatias, asplenia funcional ou anatômica, fístula liquórica, uso de imunossupressores e residentes em casa de repouso. A segunda dose deve ser realizada 5 anos após a primeira. A efetividade global para prevenir doença pneumocócica invasiva dessa vacina para pessoas com mais de 65 anos de idade gira em torno de 44 a 75%.

Estudos recentes em pacientes acima de 65 anos demostraram redução de PAC por pneumococo quando administrada também a vacina conjugada 13-valente. Mais estudos são necessários para definir esse tipo de intervenção como padrão, porém fica clara a possibilidade de associação de vacinas para maior eficácia vacinal em pacientes de risco[9].

Pneumonia hospitalar

Introdução e definições

A pneumonia adquirida no hospital (PAH) ou nosocomial é definida como aquela que ocorre após 48 horas da internação. Por conta de semelhanças clínicas e terapêuticas, será abordada em conjunto com a pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) e a pneumonia relacionada a cuidados de saúde. A PAVM representa os casos de início após 48 horas da intubação traqueal. A pneumonia relacionada a cuidados de saúde refere-se a pacientes que apresentaram internação superior a 2 dias nos 90 dias anteriores, residentes em casas de repouso, pacientes em internação domiciliar, pacientes que tenham recebido antibioticoterapia ou quimioterapia nos últimos 30 dias ou que estão em hemodiálise. Tanto a PAH quanto a PAVM são classificadas como de início precoce (quando surgem entre o 2º e o 4º dia) ou tardio (a partir do 5º dia), sendo esta última a de maior risco para agentes multirresistentes, com suas graves implicações terapêuticas e prognósticas[3,10].

Epidemiologia

A incidência exata da PAH é desconhecida, mas estima-se que haja nos Estados Unidos 5 a 10 casos por 1.000 internações/ano, sendo a incidência maior nos pacientes submetidos à ventilação mecânica, já que este é um forte fator de risco para a condição[24]. Obviamente, a incidência de PAH e PAVM varia com o perfil do hospital. Os últimos dados divulgados pela agência de controle de infecções dos Estados Unidos (CDC) informam que 50% dos hospitais americanos têm um máximo de 1 a 4 episódios de PAVM por 1.000 dias de ventilador (1,4/1.000 ventilador-dias em UTI clínicas e 3,5/1.000 ventilador-dias em UTI cirúrgicas). Esses dados, quando comparados com anos anteriores, revelam que a incidência de PAVM está diminuindo. Certamente, essa diminuição está associada à introdução de medidas preventivas.

As pneumonias hospitalares são a segunda causa de infecção hospitalar (atrás apenas das infecções do trato urinário) e respondem por 25% das infecções adquiridas em UTI e 50% das prescrições de antibióticos[3]. A mortalidade atribuída a PAH também é variável, entre 20 e 70%. Porém, a PAVM apresenta maior risco de óbito quando comparada a outras infecções hospitalares, 33% *vs.* 24%, respectivamente[10].

Fisiopatologia

A PAH tem origem multifatorial e é uma infecção comum porque vários desses fatores estão presentes nos pacientes hospitalizados. O primeiro fator determinante é o estado de diminuição das defesas dos pacientes, como: o uso de drogas (p. ex., corticosteroides ou quimioterápicos); a doença de base do paciente (p. ex., câncer ou doenças autoimunes); desnutrição e invasão por sondas, cateteres ou cânulas (p. ex., intubação orotraqueal). O segundo fator determinante é a colonização do paciente (pele e mucosas) por agentes hospitalares, que quase sempre são mais resistentes a antibióticos. Após 2 a 3 dias de hospitalização, a flora que coloniza o paciente já começa a mudar. Um terceiro fator é a presença de procedimentos e dispositivos invasivos em pacientes hospitalizados, como: tubo orotraqueal para ventilação mecânica, realização de broncoscopia, manipulação das vias aéreas por aspiração de aerossóis contaminados durante inalações e aspiração de conteúdo gástrico. Esta última via é frequente em pacientes internados porque são comuns o rebaixamento neurológico e o uso de drogas para prevenção de úlcera gástrica, que alcalinizam o estômago e permitem a proliferação bacteriana gástrica.

A principal via de aquisição da pneumonia hospitalar é a aspiração de secreção da orofaringe ou o vazamento da secreção que se acumula acima do balonete do tubo traqueal, no caso da PAVM. O paciente passa a ser colonizado pelos patógenos hospitalares a partir do contato

com os profissionais de saúde, outros pacientes e dispositivos invasivos, como tubos e sondas. Considera-se que os seios paranasais e o estômago também sejam fontes importantes para a aspiração de seus conteúdos e o aparecimento da PAVM. Outras condições menos comuns, mas que também são rotas de PAVM, são a aspiração de aerossóis ou condensados dos circuitos dos ventiladores mecânicos, a formação de biofilme contendo bactérias no interior de tubos traqueais e a disseminação hematogênica de agentes provenientes de infecções de cateteres ou translocação do trato gastrointestinal[3,8,9].

Etiologia

A pneumonia hospitalar, associada ou não à ventilação mecânica, é habitualmente de etiologia bacteriana e os agentes prevalentes variam muito entre diferentes hospitais e entre unidades de uma mesma instituição. Portanto, é extremamente importante o conhecimento da flora local e de seu perfil de sensibilidade para que se possam desenvolver recomendações individualizadas de tratamento empírico[2,24].

Nas pneumonias de início precoce (até o 4º dia), as bactérias mais frequentes ainda são as comumente encontradas na comunidade: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* sensível à oxacilina e Gram-negativos entéricos sensíveis. O perfil dos agentes etiológicos é diferente na pneumonia tardia (5º dia em diante), predominando microrganismos resistentes, sobretudo os bacilos Gram-negativos, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii*. Também é comum o *Staphylococcus aureus* resistente à oxacilina[16,17]. Casos de flora polimicrobiana podem representar até 13% dos casos e parecem aumentar de frequência, particularmente na síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA)[17].

Dados nacionais confirmam os números de outros países, mostrando que os bacilos Gram-negativos representam 70% dos casos de PAH, enquanto os cocos Gram-positivos representam 23%. Os agentes mais comuns foram: *Pseudomonas aeruginosa* (30%), *Staphylococcus aureus* (20%), *Acinetobacter baumannii* (13%), *Klebsiella pneumoniae* (10%) e *Enterobacter aerogenes* (8%). O porcentual de cepas resistentes a cefalosporinas e aminoglicosídeos ou oxacilina foi de aproximadamente 40% para a *Pseudomonas aeruginosa* e o *Staphylococcus aureus*, respectivamente[27].

Nos últimos anos, o surgimento de agentes mais resistentes, como as enterobactérias produtoras de carbapenemase (mais frequentemente do tipo KPC) e os *Acinetobacter baumannii complex* multidroga-resistente (MDR), tornou o diagnóstico e tratamento das PAVM um desafio ainda maior. Os antimicrobianos disponíveis (tigeciclina, colistina e gentamicina) apresentam baixa penetração no parênquima pulmonar, além de elevada nefrotoxicidade e, por isso, menor sucesso terapêutico e maior mortalidade[31]. Estudos em vários países atribuem mortalidade entre 18 e 83% para pacientes com PAVM por KPC e 40 a 60% por *A. baumannii* MDR[28,29]. Associação de antimicrobianos é, provavelmente, a melhor estratégia terapêutica[32].

Embora as bactérias sejam os agentes mais comuns das infecções hospitalares, outras categorias de microrganismos também podem causar PAH. Entre os quais devem ser citados os fungos. Esses agentes podem ser endêmicos ou surgirem em epidemias hospitalares quando há áreas em construção (*Aspergillus* spp.) ou contaminação da água (*Fusarium* spp.) e são mais comuns em pacientes com graves deficiências imunológicas, invasões por sondas e cateteres e, principalmente, os que receberam antibioticoterapia de amplo espectro e longa duração.

Prevenção

A partir do conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos, foi possível desenvolver medidas preventivas que devem ser conhecidas por parte dos profissionais de saúde e implementadas a partir da admissão do paciente.

O primeiro passo para a prevenção é a educação da equipe de saúde quanto aos riscos das infecções hospitalares e à importância da adoção de medidas simples, como lavagem e desinfecção das mãos antes e após o contato com cada paciente[28]. Pelo menos dois estudos mostraram que a educação da equipe hospitalar com aulas compulsórias e entrega de material didático reduz em 50% a incidência de PAVM.

Em relação à PAVM, deve-se, dentro do possível, evitar a intubação traqueal, que, como mencionado, aumenta em até 20 vezes o risco de pneumonia[3,24]. Para os pacientes já intubados, deve-se manter o decúbito elevado de 30 a 45°, sobretudo naqueles que estejam recebendo nutrição enteral (reduz em três vezes o risco de PAVM)[29,30]. Outras medidas gerais indicadas para pacientes intubados incluem limitar o uso de agentes sedativos e paralisantes e manter a pressão do balonete do tubo traqueal acima de 20 cmH_2O. Ainda com o intuito de minimizar a broncoaspiração de secreções subglóticas, foram desenvolvidos tubos especiais com uma via para aspiração contínua ou intermitente destas, que resultaram em redução da ocorrência de PAVM, sendo, portanto, recomendado o seu uso[3,29].

Deve-se, ainda, tomar cuidado com os condensados que se acumulam nos circuitos do ventilador quando é usada a umidificação com água aquecida. O condensado no circuito é rapidamente contaminado e pode chegar à via aérea inferior do paciente. A prevenção é feita drenando o líquido acumulado periodicamente e evitando que ele contamine as vias aéreas inferiores do paciente. Mais recentemente, foram desenvolvidos circuitos de ventiladores aquecidos que impedem a condensação de água na sua extensão. Os dispositivos trocadores de calor e umidade (nariz artificial), embora diminuam a formação de condensados em comparação com os umidificadores com água aquecida, não se mostraram capazes de reduzir a incidência de pneumonia[3,29]. A adição de filtros bacterianos aos dispositivos trocadores de calor e umidade não reduz a incidência de PAVM.

A descontaminação oral com clorexidina, apesar de ter demonstrado eficácia na prevenção da PAVM em dois estudos, ainda não é recomendada como rotina, exceto para pacientes submetidos à cirurgia cardíaca[3,18-19]. Outras formas de descontaminação, como o uso de antibióticos orais não absorvíveis ou sistêmicos ou a profilaxia pré-intubação, também não são indicadas até que mais estudos estejam disponíveis[3,18].

Diagnóstico

O diagnóstico de pneumonia hospitalar é mais difícil que o diagnóstico de pneumonia comunitária. Essa maior dificuldade se dá por dois motivos:

- Dificuldade de diagnóstico pela radiografia de tórax: nos pacientes hospitalizados há várias causas para alterações da radiografia que simulam uma pneumonia, como atelectasia, derrame pleural, hemorragia e congestão pulmonar, além de tromboembolismo pulmonar. Além disso, o aspecto radiográfico pode ser atípico, uma vez que a pneumonia hospitalar desenvolve-se a partir da impactação do material aspirado e infectado em um bronquíolo, o que gera um quadro radiológico de broncopneumonia caracterizado por pequenos focos de preenchimento alveolar e predomínio gravidade-dependente em determinadas áreas.
- Dificuldade de diagnóstico clínico: há outras causas para os sinais comuns de pneumonia, como febre, leucocitose e secreção traqueal purulenta e, mesmo com uma abordagem protocolada, o diagnóstico clínico tem baixa sensibilidade e especificidade.

O diagnóstico clínico de pneumonia hospitalar é definido pela presença de um infiltrado radiológico novo ou progressivo associado a pelo menos dois dos seguintes sinais: febre, aparecimento de secreção traqueal purulenta e leucocitose ou leucopenia. Para melhorar a eficiência da avaliação clínica e evitar a prescrição excessiva de antibióticos, foi desenvolvido o Escore Clínico de Infecção Pulmonar (CPIS). Esse escore avalia os mesmos critérios clínicos citados anteriormente, além de parâmetros de oxigenação e microbiológicos (Tabela 2), e considera-se que há pneumonia quando a pontuação for maior que 6. Contudo, em uma avaliação posterior, o CPIS apresentou baixas sensibilidade (77%) e especificidade (42%) – inferiores ao critério clínico, o que limitou bastante sua ampla aplicação[29]. O CPIS, no entanto, pode ser um guia seguro para suspender o antibiótico, caso tenha sido iniciado, em pacientes de baixo risco (até 6) e que assim permaneçam após 3 dias[31] (Figura 3).

Figura 3. Pneumonia associada a ventilação mecânica no lobo inferior direito. A imagem na base direita é de uma pneumonia associada a ventilação mecânica, já a opacidade da base esquerda era uma atelectasia segmentar que reverteu, após sessões de fisioterapia respiratória, em poucas horas. Notam-se cânula de traqueostomia e dreno torácico no tórax, à direita.

Tabela 2. CPIS: escore clínico de infecção pulmonar

Critérios	Valores	Pontuação
Temperatura (°C)	≥ 36,5 e ≤ 38,4	0 pontos
	≥ 38,5 e ≤ 38,9	1 ponto
	≥ 39 ou ≤ 36	2 pontos
Leucometria sanguínea (por mm^3)	≥ 4.000 e ≤ 11.000	0 pontos
	< 4.000 ou > 11.000	1 ponto + bastões ≥ 500 = + 1 ponto
Secreção traqueal (0 a 4+, cada aspiração, total/dia)	< 14+	0 pontos
	≥ 14+	1 ponto + secreção purulenta = + 1 ponto
Índice de oxigenação: PaO_2/FiO_2, mmHg	> 240 ou SARA	0 pontos
	≤ 240 e ausência de SARA	2 pontos
Radiografia do tórax	Sem opacidade	0 pontos
	Opacidade difusa	1 ponto
	Opacidade localizada	2 pontos
Cultura semiquantitativa do aspirado traqueal (0, 1, 2 ou 3+)	Cultura de bactéria patogênica ≤ 1+ ou sem crescimento	0 pontos
	Cultura de bactéria patogênica > 1+	1 ponto + mesma bactéria identificada ao Gram > 1+ = + 1 ponto

Em todos os casos suspeitos de pneumonia hospitalar, recomenda-se a obtenção de amostras de secreção respiratória para estudos microbiológicos com cultura quantitativa. Mesmo quando se opta por uma abordagem clínica menos invasiva, deve-se colher o escarro ou um aspirado traqueal no caso de pacientes intubados[2]. Embora o microrganismo presente nesses materiais possa representar apenas colonização da via aérea, um aspirado traqueal negativo (ausência de bactérias e células inflamatórias ao exame bacterioscópico) tem um valor preditivo negativo de 94% para PAVM[29].

As culturas quantitativas de materiais obtidos das vias aéreas inferiores devem ser preferidas às qualitativas ou semiquantitativas por conta de sua capacidade de diferenciar entre colonização e infecção, sendo capazes de confirmar ou excluir a pneumonia, e também pelos melhores resultados clínicos obtidos com essa abordagem[3,39]. Em um estudo, o uso de culturas quantitativas em comparação com a abordagem clínica (que incluía avaliação não quantitativa do aspirado traqueal) resultou em menor mortalidade em 14 dias[39]. Entre os meios disponíveis para obtenção das amostras, encontram-se o aspirado traqueal, o lavado broncoalveolar e o escovado brônquico protegido. Os pontos de corte para o diagnóstico de infecção para cada um deles são[3,23]:

- Aspirado traqueal: 10^5 a 10^6 UFC/mL.
- Lavado broncoalveolar: 10^4 UFC/mL.
- Escovado brônquico: 10^3 UFC/mL.

Deve-se preferencialmente colher as amostras para cultura antes da administração de antibióticos. A introdução destes, quando feita até 3 dias antes da coleta, é uma das principais causas de resultados falsos-negativos, principalmente nas primeiras 24 horas. No entanto, se isso não for possível, recomenda-se não atrasar o início da terapia enquanto se aguarda a coleta de exames[3]. Nesses casos, sugere-se diminuir o ponto de corte do método, no caso do lavado broncoalveolar e do escovado, por exemplo, para 10^3 e 10^2 UFC/mL, respectivamente[3,33].

Outros exames de importância na avaliação do paciente com pneumonia hospitalar incluem hemocultura, bioquímica, gasometria e marcadores biológicos de infecção. Embora a sensibilidade das hemoculturas seja inferior a 25%, recomenda-se a coleta rotineira de duas amostras considerando sua utilidade em orientar a escolha do antibiótico e alertar para a presença de focos extrapulmonares[3,23,33]. Entre os marcadores biológicos, encontram-se a proteína C-reativa e a procalcitonina. São dosados no sangue e relacionam-se precocemente com presença de infecção e resposta insatisfatória ao tratamento antimicrobiano[23].

Tratamento

O principal aspecto a ser avaliado na escolha de um esquema antimicrobiano empírico é o risco para infecção por bactérias multirresistentes. Para tanto, dividem-se os casos em pneumonia de início precoce (até o 4º dia) e de início tardio (a partir do 5º dia) ou com fatores de risco para resistência. Isso se deve à importância da antibioticoterapia inicial adequada[3,23]. Estudos documentam que o atraso superior a 24 horas na instituição de um antibiótico eficaz (p. ex., correção do esquema baseado no antibiograma em razão da resistência microbiana) associa-se a mais insuficiências orgânicas, maior tempo de ventilação mecânica e de permanência na UTI e maior mortalidade hospitalar[42,33]. Os fatores de risco para antibioticoterapia inicial inadequada são: uso prévio de antibiótico, presença de bacteremia, APACHE II elevado e paciente jovem[33]. Recomenda-se evitar antibióticos da mesma classe que o paciente tenha usado anteriormente.

Na PAH, o tratamento sempre deve se iniciar com antibióticos por via endovenosa e realizar a transição para via oral conforme a evolução do paciente[3]. Outro ponto a ser considerado é a reavaliação do tratamento de acordo com os resultados das culturas e testes de sensibilidade microbiana. Recomenda-se a troca para antibiótico de menor espectro, se o agente identificado for sensível, ou a suspensão dos antimicrobianos, nos casos com culturas negativas, para evitar o uso excessivo de drogas de amplo espectro e a emergência de germes multirresistentes (Figura 4)[3,34].

Pneumonia de início precoce

Entre as opções recomendadas, encontram-se as quinolonas respiratórias (levofloxacino e moxifloxacino), betalactâmicos/inibidor de betalactamase (ampicilina/sulbactam, amoxicilina/clavulanato, amoxicilina/sulbactam) e cefalosporinas de 3ª geração (ceftriaxona). O uso destas últimas deve ser individualizado conforme a prevalência local de bactérias – particularmente as enterobactérias produtoras de betalactamase de espectro estendido (ESBL)[3,23].

Pneumonia de início tardio

Recomenda-se a terapia combinada com dois agentes antipseudomonas. Embora a literatura não tenha demonstrado a superioridade dessa abordagem, o consenso americano (ATS/IDSA) optou por manter essa conduta pelas chances de se instituir uma terapêutica inicial adequada com pelo menos um dos medicamentos dentro do perfil de sensibilidade do agente microbiano responsável[3,16]. Assim, pode-se utilizar uma cefalosporina antipseudomonas ou um carbapenêmico ou um betalactâmico/inibidor de betalactamase associados a um aminoglicosídeo ou uma quinolona antipseudomonas (Quadro 9). Quando se opta pela associação do aminoglicosídeo, há a possibilidade de interrompê-lo após os primeiros 5 dias, em caso de boa evolução clínica[3].

Dependendo do contexto clínico, pode-se ainda associar um terceiro agente com ação contra o *Staphylococcus aureus*, como a vancomicina ou a linezolida[34].

Atentar para o contexto microbiológico de cada serviço e ponderar o uso de esquemas mais amplos para agentes MDR como *Acinetobacter baumannii* e enterobactérias produtoras de carbapenemase, como as KPC, em terapêutica combinada com colistina (preferencial-

Suspeita de PAH (inclui PAVM)
Cultura das vias aéreas inferiores
Antibioticoterapia empírica
Dias 2 e 3: checar culturas e avaliar resposta clínica
Sem melhora
Com melhora
Culturas -
Culturas +
Culturas -
Culturas +
Investigar outros patógenos, complicações, diagnósticos diferenciais
Ajustar antibioticoterapia, investigar outros patógenos, complicações, diagnósticos diferenciais
Considerar suspensão dos antibióticos
De-escalonar antibiótico se possível; tratar por 7-8 dias e reavaliar

Figura 4. Abordagem da pneumonia hospitalar.
PAH: pneumonia adquirida no hospital; PAVM: pneumonia associada a ventilação mecânica. Modificado de ATS 2005.

Quadro 9. Alternativas para terapia combinada em pneumonia de início tardio

Um dos seguintes:	Associado a:
Cefalosporina antipseudomonas (ceftazidima, cefepima)	Aminoglicosídeo (amicacina, gentamicina, tobramicina)
OU	OU
Carbapenêmico (imipenem, meropenem)	Quinolona antipseudomonas (ciprofloxacino, levofloxacino)
OU	
Betalactâmico/inibidor de betalactamase (piperacilina/tazobactam)	

Modificado de ATS 2005.

mente a tigeciclina)[30], aminoglicosídeos e carbapenêmicos e doses elevadas e/ou infusão contínua.

Duração do tratamento

A duração do tratamento da pneumonia hospitalar ainda é motivo de estudos, sendo o objetivo reduzir a exposição dos pacientes aos antibióticos sem comprometer sua eficácia. A avaliação da história natural da pneumonia hospitalar mostra que, quando tratada adequadamente, ocorre melhora clínica dentro de 3 a 5 dias, sobretudo nos parâmetros de oxigenação. Por outro lado, quando se mantém o tratamento por mais de 14 dias, aumenta-se o risco de nova colonização por germes como *Pseudomonas aeruginosa* e enterobactérias, o que acontece durante a segunda semana[3].

Um estudo multicêntrico em pacientes com PAVM mostrou que o tratamento por 8 dias foi equivalente ao tratamento por 15 dias em termos de recorrência infecciosa, tempo em ventilação mecânica e mortalidade. O esquema mais curto apresentou ainda a vantagem de menor indução de patógenos multirresistentes nos casos em que houve recorrência. Esses benefícios não ocorreram quando o agente infeccioso foi a *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter baumannii complex*, que apresentaram maiores taxas de recorrência com o esquema mais curto[35]. Dessa forma, a recomendação atual é tratar os pacientes por 1 semana, exceto nos casos causados por *Pseudomonas aeruginosa* ou outras enterobactérias resistentes[3,23].

Avaliação de resposta

A ausência de melhora dentro de 72 horas deve motivar uma reavaliação em busca da causa. As principais causas de falência de tratamento são:

- Persistência do agente causal por resistência aos antimicrobianos.
- Escolha e/ou posologia inadequada do antibiótico.
- Infecção por germe não usual.
- Desenvolvimento de complicações como empiema ou cavitação.
- Presença de outros focos infecciosos como cateteres, trato urinário, seios paranasais ou abdome.
- Condições não infecciosas (atelectasia, embolia pulmonar, SDRA, hemorragia alveolar, bronquiolite obli-

terante com pneumonia em organização, febre medicamentosa)[3,23].

A reavaliação nesses casos deve incluir revisão do tratamento, com atenção para sensibilidade dos agentes isolados e adequação de posologia e vias de administração, pesquisa de outros focos infecciosos com exames microbiológicos – particularmente em outros materiais, como urina, sangue, cateteres –, sorológicos (p. ex., *Legionella*, *Aspergillus*, citomegalovírus) e novos exames de imagem. Estes últimos também contribuem para a detecção de condições não infecciosas e podem incluir ultrassonografia do tórax, tomografia de seios da face, tórax ou abdome, ecocardiograma e pesquisa de embolia pulmonar[3,23]. Caso essa avaliação seja inconclusiva e o paciente persista sem qualquer sinal de melhora, deve-se considerar a realização de biópsia pulmonar cirúrgica. A biópsia pulmonar cirúrgica (a céu aberto) é indicada em pacientes com insuficiência respiratória grave sem melhora ou que pioram apesar do tratamento e com extensa e detalhada investigação negativa por meio de lavado broncoalveolar. Nessas circuntâncias, em aproximadamente 70% dos casos há o diagnóstico de uma doença não considerada anteriormente e igual porcentagem de alteração do tratamento. O efeito da biópsia a céu aberto na mortalidade ainda é controverso.

Prognóstico

A pneumonia hospitalar é uma complicação séria da internação hospitalar e apresenta uma mortalidade hospitalar entre 30 e 70%. Entretanto, tendo em vista que muitos óbitos podem ser devidos a comorbidades ou outras complicações desenvolvidas durante a hospitalização, existe controvérsia sobre o real impacto da pneumonia na sobrevida[3]. Uma revisão de estudos de coorte sobre a mortalidade atribuída da PAVM observou que esta foi confirmada por 5 dos 9 trabalhos e variou de 15 a 50%, o que resultou em um risco dobrado de óbito na UTI para os pacientes que desenvolveram a pneumonia. Essa mesma revisão concluiu, ainda, que a PAVM acrescenta 6 dias de permanência hospitalar e US$ 10 mil a US$ 14 mil em custos por paciente. Entre os fatores associados à maior mortalidade, destacam-se ventilação mecânica prolongada, presença de insuficiência respiratória, doença pulmonar crônica, idade superior a 60 anos, opacidades radiológicas bilaterais, uso prévio de antibiótico, episódio recorrente de pneumonia e doença de base fatal[3].

Considerações finais

O adequado tratamento das pneumonias depende, sobretudo, de um diagnóstico preciso e precoce, baseado na suspeita clínica e no uso criterioso de recursos diagnósticos (laboratoriais, de imagem e outros). A escolha do tratamento antimicrobiano adequado pode ter grandes implicações individuais (sobre a eficácia e a tolerância do tratamento) e populacionais (seleção de cepas resistentes ou facilitação de superinfecções). A instituição adequada e precoce da terapêutica, a avaliação da resposta clínica, a adequação antimicrobiana após resultados de cultura e antibiograma e a decisão sobre a menor duração necessária do tratamento constituem a estratégia racionalizada de medidas preventivas para otimizar os resultados individuais e de indicadores de saúde.

Referências bibliográficas

1. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 2014;371:1619-28.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema Único de Saúde do Brasil. Disponível em: <www.datasus.gov.br>.
3. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(4):388-416.
4. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. N Engl J Med. 2015;372:835-45.
5. Wunderink RG, Waterer GW. Community-acquired pneumonia – clinical practice. N Engl J Med. 2014;370:543-51.
6. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piattella M, Parigi P, Puccio G, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(3):242-8.
7. Garcia-Vidal C, Calbo E, Pascual V, Ferrer C, Quintana S, Garau J. Effects of systemic steroids in patients with severe community-acquired pneumonia. Eur Respir J. 2007;30(5):951-6.
8. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163(7):1730-54.
9. Koeman M, van der Ven AJ, Hak E, Joore HC, Kaasjager K, de Smet AG, et al. Oral decontamination with chlorhexidine reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173(12):1348-55.
10. Fabregas N, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Ramirez J, de La Bellacasa JP, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. Thorax 1999;54(10):867-73.
11. Niederman MS. Recent advances in community-acquired pneumonia: inpatient and outpatient. Chest. 2007;131(4):1205-15.
12. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 1997;336(4):243-50.
13. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. Thorax. 2003;58(5):377-82.
14. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2004;328(7441):668.
15. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2004;4(8):519-27.
16. Bartlett JG. Anaerobic bacterial pneumonitis. Am Rev Respir Dis. 1979;119(1):19-23.
17. Bartlett JG. Anaerobic bacterial infections of the lung and pleural space. Clin Infect Dis. 1993;16(Suppl 4):S248-55.
18. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R. Guidelines for preventing health-care – associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. MMWR Recomm Rep. 2004;53(RR-3):1-36.
19. Finegold SM. Aspiration pneumonia. Rev Infect Dis. 1991;13(Suppl 9):S737-42.
20. Schout D, Hajjar LA, Galas FR, Uip DE, Levin AS, Caiaffa Filho HH, et al. Epidemiology of human infection with the novel virus influenza A (H1N1) in the Hospital das Clínicas, São Paulo, Brazil. June-September 2009. Clinics. 2009; 64(10):1025-30.
21. Robinson KM, Kolls JK, Alcorn JF. The immunology of influenza virus-associated bacterial pneumonia. Current Opinion in Immunology. 2015;34:59-67.
22. Torres A, Sibila O, Ferrer M, Polverino E, Menendez R, Mensa J, et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized cinical trial. JAMA. 2015;313(7):677-86.
23. du Moulin GC, Paterson DG, Hedley-Whyte J, Lisbon A. Aspiration of gastric bacteria in antacid-treated patients: a frequent cause of postoperative colonisation of the airway. Lancet. 1982;1(8266):242-5.
24. Sader HS, Mendes RE, Gales AC, Jones RN, Pfaller MA, Zoccoli C, et al. Perfil de sensibilidade a antimicrobianos de bactérias isoladas do trato respiratório baixo de pacientes com pneumonia internados em hospitais brasileiros – Resultados do Programa SENTRY, 1997 e 1998. J Pneumol. 2001;27(2):59-67.

25. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R. Guidelines for preventing health-care – associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. MMWR Recomm Rep. 2004;53(RR-3):1-36.
26. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, Nicolas JM, Nogue S, Ferrer M. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. Lancet. 1999;354(9193):1851-8.
27. van Nieuwenhoven CA, Vandenbroucke-Grauls C, van Tiel FH, Joore HC, van Schijndel RJ, van der Tweel I, et al. Feasibility and effects of the semirecumbent position to prevent ventilator-associated pneumonia: a randomized study. Crit Care Med. 2006;34(2):396-402.
28. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbass M, et al. Polysaccharide conjugated vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. N Engl J Med. 2015;372:1114-25.
29. Smulders K, van der Hoeven H, Weers-Pothoff I, Vandenbroucke-Grauls C. A randomized clinical trial of intermittent subglottic secretion drainage in patients receiving mechanical ventilation. Chest. 2002;121(3):858-62.
30. Mietto C, Pinciroli R, Patel N, Berra L. Ventilator Associated Pneumonia: Evolving Definitions and Preventive Strategies. Respir Care. 2013;58(6):990-1003.
31. Viaggi B, Sbrana F, Malacarne P, Tascini C. Ventilator-associated pneumonia caused by colistin resistant KPC-producing Klebsiella pneumonia: a case report and literature review. Respiratory Investigation. 2015;53:124-8.
32. Chuang YC, Cheng CY, Sheng WH, et al. Effectiveness of tigecycline-based versus colistin-based therapy for treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant Acinetobacter baumannii in critical setting: a matched cohort analysis. BMC Infectious Diseases. 2014;14:102.
33. DeRiso AJ, Ladowski JS, Dillon TA, Justice JW, Peterson AC. Chlorhexidine gluconate 0.12% oral rinse reduces the incidence of total nosocomial respiratory infection and nonprophylactic systemic antibiotic use in patients undergoing heart surgery. Chest. 1996;109(6):1556-61.
34. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162(2 Pt 1):505-11.
35. Blot F, Raynard B, Chachaty E, Tancrede C, Antoun S, Nitenberg G. Value of gram stain examination of lower respiratory tract secretions for early diagnosis of nosocomial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162(5):1731-7.

7 Infecções Pulmonares Causadas por Fungos

André Nathan Costa
Ellen Pierre de Oliveira
Bruno Guedes Baldi
Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho

SUMÁRIO

Introdução

As infecções pulmonares fúngicas se tornaram um problema importante na prática médica nos últimos anos e esse fato está amplamente relacionado ao aumento do número de pacientes imunocomprometidos e suscetíveis, como portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV), transplantados de órgãos sólidos e hematopoiéticos, e doentes submetidos a tratamento quimioterápico. Além disso, houve melhora do conhecimento sobre essas infecções e seus agentes e também melhores métodos laboratoriais para o diagnóstico, o que aumentou portanto a prevalência[1]. O acometimento pulmonar secundário a essas infecções pode também ocorrer em indivíduos imunocompetentes, mas é mais frequente e apresenta maior gravidade nos imunodeprimidos[2,3]. Os principais fatores sugestivos de uma possível infecção fúngica estão elencados no Quadro 1.

Histoplasma capsulatum, *Paracoccidioides brasiliensis* e *Coccidioides immitis* são os fungos mais frequentemente encontrados nos imunocompetentes, enquanto *Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Candida*, *Pneumocystis jirovecci* e espécies relacionadas à mucormicose acometem geralmente imunodeprimidos[2]. A apresentação clínico-radiológica pulmonar vai depender principalmente do microrganismo envolvido e da condição imunológica do indivíduo. Entretanto, as alterações clínicas e radiológicas não são específicas, havendo grande superposição dos achados provocados pelas infecções fúngicas[2]. Nesse capítulo, serão descritas aquelas que apresentam maior importância em nosso meio: criptococose, aspergilose, histoplasmose e paracoccidioidomicose.

Quadro 1. Fatores sugestivos de infecção fúngica pulmonar
Imunossupressão clássica (neutropenia, malignidade, transplante, quimioterapia)
Condições imunossupressoras emergentes (corticosteroides, novos medicamentos imunobiológicos, cirrose, doença pulmonar obstrutiva crônica [DPOC], insuficiência renal, diabete)
Exposição a áreas endêmicas
Infiltrados pulmonares de difícil resolução e febre a despeito de tratamento antibacteriano
Adenopatia, lesões cutâneas, ósseas ou do sistema nervoso central (SNC) associadas aos achados pulmonares
Adaptado de Limper[1].

Criptococose

Introdução e definições

Criptococose é a micose sistêmica produzida pelo fungo *Cryptococcus*, com 37 espécies reconhecidas. Em-

bora a maioria não seja patogênica, *C. neoformans* e *C. gattii* são os principais patógenos para seres humanos e animais[4]. A criptococose é uma doença rara, principalmente entre os imunocompetentes, porém nas últimas décadas sua história foi extremamente modificada pela pandemia da síndrome da imunodeficiência adquirida (aids), que determinou aumento da frequência[5,6]. O trato respiratório é a porta de entrada e é o segundo local mais frequentemente acometido quando a infecção criptocócica acontece (depois apenas do sistema nervoso central [SNC])[6].

Dados epidemiológicos

É a segunda infecção fúngica pulmonar comunitária mais frequente na população em geral, atrás apenas da aspergilose[4]. As situações relacionadas à deficiência da imunidade celular vão favorecer à ocorrência e à disseminação da infecção, como na presença de infecção pelo HIV, transplantados de órgãos sólidos, portadores de doenças malignas (principalmente desordens linfoproliferativas) e usuários crônicos de corticosteroides[4,7,8].

Com relação aos pacientes com sorologia para HIV positiva (HIV positivos), fator de risco mais importante (presente em 80 a 90% dos casos), houve redução importante na incidência de criptococose desde a introdução da terapêutica antiretroviral[4,7]. Representa 5 a 15% dos casos de pneumonia em pacientes com aids. Em pacientes imunocompetentes, a prevalência de criptococose pulmonar é baixa (0,9/100.000 habitantes) e tem se mantido estável[7].

Etiologia e fisiopatologia

A infecção é causada pelo *Cryptococcus neoformans*, levedura cuja principal característica é uma cápsula de polissacáride, que atua como fator de virulência, com ação antifagocítica e propriedades anti-inflamatórias, além de inibir a quimiotaxia de polimorfonucleares. Há duas variedades principais: *Cryptococcus neoformans var. Neoformans* ou *grubii*, que é a mais frequente, com distribuição mundial, e *var. gattii*, que predomina em áreas tropicais e subtropicais[4,7].

No ambiente, o fungo pode ser encontrado em solo contaminado por excretas de pombos, outros pássaros e morcegos e em vegetais em decomposição, podendo se manter viável no ambiente por muitos meses[4,8]. A infecção primária ocorre nos pulmões a partir da inalação do patógeno, que se deposita nos alvéolos periféricos subpleurais e nos bronquíolos terminais, no imunocompetente geralmente o quadro se limita a esse órgão. Pode ocorrer disseminação, frequentemente com acometimento do SNC (meningoencefalite), sobretudo nos indivíduos com deficiência da imunidade celular[4,7].

A infecção primária geralmente ocorre durante a infância e costuma ser assintomática. A maioria dos casos ocorre por reativação endógena e raramente por reinfecção. A imunidade local, por macrófagos alveolares, células NK e linfócitos T CD4, controla a infecção primária, podendo determinar a formação de um nódulo solitário (criptococoma). Para a ocorrência de infecção sintomática, há necessidade de multiplicação das leveduras, que podem se disseminar para outros órgãos. Em geral, o microrganismo promove pouca destruição tecidual e pouca fibrose[8].

Quadro clínico

O quadro clínico é inespecífico, meningoencefalite é a apresentação mais comum tanto nos indivíduos HIV positivos quanto nos negativos. O acometimento pulmonar é o segundo mais frequente e outros órgãos podem ser atingidos, como pele, ossos e próstata[4,7]. Deve-se pensar em criptococose quando houver associação de manifestações pulmonares e neurológicas[7]. A ocorrência de sintomas vai depender da imunidade do hospedeiro, do tamanho e da virulência do inóculo[4].

Nos indivíduos HIV negativos, a doença é assintomática em até 30% dos casos, observando-se apenas manifestações radiológicas (principalmente formação de nódulo granulomatoso, não calcificado e não cavitado), principalmente entre os que apresentam a imunidade preservada[4,7,9]. Nos sintomáticos, geralmente o quadro é indolente e arrastado, podendo haver sintomas respiratórios (tosse seca ou produtiva, dispneia, dor pleurítica e hemoptise) e/ou sistêmicos (febre, emagrecimento, sudorese noturna e cefaleia). O quadro clínico não é diferente nos imunodeprimidos não HIV e nos imunocompetentes, porém os primeiros têm maior risco de disseminação[4,5,7].

A maioria dos HIV positivos é sintomática, com maior frequência de tosse, dispneia, emagrecimento e febre. Podem evoluir com insuficiência respiratória e o acometimento extrapulmonar é mais comum[4]. Criptococose pulmonar pode aumentar a replicação do HIV, levando à deterioração do estado imunológico, facilitando a disseminação da infecção[7]. Pode haver piora dos sintomas após o início do tratamento antiretroviral por recuperação da imunidade e aumento da atividade inflamatória local[4].

Diagnóstico

A suspeita é baseada no quadro clínico e em exames de imagem (radiografia e tomografia computadorizada [TC] de tórax). O quadro radiológico é inespecífico e depende da imunidade do hospedeiro, sem predileção por determinado lobo pulmonar, e raramente pode haver aumento de linfonodos mediastinais e derrame pleural, geralmente em imunodeprimidos[4,9,10]. Os três principais padrões radiológicos são:

- Nódulos ou massas (forma mais comum nos HIV negativos): são geralmente subpleurais, com bordas bem definidas, uni ou bilaterais, solitários ou múltiplos, podendo haver confluência das lesões. Pode haver cavitação, principalmente em imunodeprimidos, broncograma aéreo ou calcificação. Criptococose deve ser incluída no

diagnóstico diferencial de nódulo pulmonar solitário (Figura 1)[6,9,10].

■ Consolidação do espaço aéreo: pode ser uni ou multifocal, segmentar ou lobar, uni ou bilateral, podendo haver broncograma aéreo[9,10].

■ Padrão intersticial: é a forma mais comumente identificada nos HIV positivos, podendo ser micronodular ou reticulonodular[4,10].

O diagnóstico pode ser confirmado pela identificação do microrganismo em amostra de tecido obtida por broncoscopia, toracoscopia ou biópsia guiada por CT ou a céu aberto, independentemente de sintomas, ou pela visualização da levedura encapsulada à microscopia direta e/ou positividade da cultura em escarro ou no lavado broncoalveolar (LBA), associada a evidências de infecção pulmonar ativa (sintomas e/ou alterações radiológicas)[4,7].

A positividade do antígeno no sangue ou no liquor indica disseminação da doença, com sensibilidade e especificidade acima de 95%. Tende a ser negativa nos quadros com acometimento pulmonar isolado (mais comum nos imunocompetentes), e positiva nos imunodeprimidos[4,9].

Figura 1. Lesão nodular subpleural em lobo inferior esquerdo, cuja histologia foi positiva para criptococo.

Tratamento

Os esquemas atuais são baseados na gravidade do quadro, na disseminação, principalmente se houver acometimento do SNC, e na imunidade do hospedeiro, principalmente na presença ou não de sorologia positiva para HIV (Quadros 2 e 3)[4,11].

Procedimentos cirúrgicos estão indicados na presença de lesões determinando efeito de massa ou se houver persistência do quadro após tratamento medicamentoso[11].

Profilaxia secundária com fluconazol (200 mg ao dia) deve ser mantida continuamente nos HIV positivos, devendo-se considerar a suspensão quando o paciente estiver assintomático e com contagem de linfócitos CD4 estiver mantida acima de 200 por pelo menos 6 meses[4,11].

Quadro 2. Tratamento da criptococose nos HIV negativos

Condição	Tratamento
Imunocompetente assintomático com acometimento pulmonar isolado	Observação
Quadro pulmonar leve ou moderado Imunodeprimido assintomático	Fluconazol (200 a 400 mg/dia), VO, por 6 a 12 meses Itraconazol (200 a 400 mg/dia) 2ª opção
Quadro pulmonar grave ou progressivo e/ou evidência disseminação (antigenemia e/ou liquor positivo)	Anfotericina B (0,5-1 mg/kg/d) + flucitosina (100 mg/kg/dia), EV, por 14 a 28 dias, seguido de fluconazol (400 mg/dia), VO, por 6 a 10 semanas

Quadro 3. Tratamento da criptococose nos HIV positivos

Condição	Tratamento
Assintomático com acometimento pulmonar isolado (secreção positiva/radiologia alterada) Quadro pulmonar leve ou moderado, sem evidência de disseminação	Fluconazol (200 a 400 mg/dia), VO, por 6 a 12 meses, seguido de profilaxia secundária Itraconazol (200 a 400 mg/dia) 2ª opção
Quadro pulmonar grave ou progressivo e/ou evidência disseminação (antigenemia e/ou liquor positivo)	Anfotericina B (0,5-1 mg/kg/d) + flucitosina (100 mg/kg/dia), EV, por 14 dias, seguido de fluconazol (400 mg/dia), VO, por 6-10 semanas; deve-se manter profilaxia secundária posteriormente

Histoplasmose

Introdução e definições

Histoplasmose é a infecção causada pelo fungo dimórfico *Histoplasma capsulatum*, na maioria das vezes assintomática e autolimitada, sem necessidade de tratamento, mas alguns indivíduos desenvolvem quadros graves, como as formas pulmonar aguda e disseminada progressiva[12,13]. O trato respiratório é a principal porta de entrada e o local mais frequentemente acometido[14]. Outros órgãos que podem ser envolvidos, de acordo com a forma clínica em questão, e são pele, mucosas, SNC, fígado, baço, linfonodos, medula óssea e trato gastrointestinal[13,14].

Dados epidemiológicos

A doença é endêmica em muitas regiões da América, Ásia e África e, em alguns locais, 50 a 80% dos indivíduos são infectados pelo fungo[14-16]. Os locais com maior prevalência são Ohio e Vale do Rio Mississipi, nos Estados Unidos[13,14]. No Brasil, ocorre principalmente nas regiões Sul e Sudeste[12]. Em estudos brasileiros, a maioria era portador do HIV e, entre esses, a maior parte evoluiu com formas disseminadas[11,15,17].

As formas disseminadas progressivas geralmente ocorrem em indivíduos com deficiência da imunidade celular, como portadores HIV, transplantados de órgãos sólidos e de medula óssea, e usuários de corticosteroides sistêmicos, além de indivíduos em extremos de idade[13]. A forma pulmonar crônica geralmente acomete idosos portadores de enfisema pulmonar[13,14].

Etiologia e fisiopatologia

A infecção é causada pelo fungo dimórfico *Histoplasma capsulatum* var *capsulatum*, que é encontrado na forma saprofítica no ambiente e na forma leveduriforme não encapsulada nos tecidos infectados[12,13]. O fungo é identificado principalmente em locais com grande concentração de fezes de pombos e morcegos, como cavernas, construções abandonadas e madeiras em decomposição[12,13]. No ambiente, cresce sob a forma de micélio e produz micronídias, que se dispersam pelo ambiente e podem ser inaladas[12,13]. A partir das vias aéreas, as micronídias vão determinar pneumonite e adenite mediastinal[13,14]. Disseminação hematogênica acontece em todo indivíduo durante a fase aguda, porém após 2 a 4 semanas a imunidade específica se estabelece, impedindo a progressão do quadro[14].

Quadro clínico

As manifestações clínicas dependem do tamanho do inóculo, da história de infecção prévia pelo fungo (se presente, reduz a gravidade da doença após uma re-exposição), da imunidade do indivíduo e da virulência do fungo[14,16]. As apresentações no indivíduo imunocompetente sem exposição prévia variam desde formas assintomáticas até quadros rapidamente progressivos, com insuficiência respiratória[16]. As formas não agudas se desenvolvem por nova infecção ou por reativação de infecção prévia[13].

As possíveis formas de apresentação estão descritas a seguir, os principais diagnósticos diferenciais são neoplasia pulmonar, sarcoidose e tuberculose:

- Assintomática: observação de alterações na radiografia e/ou TC de tórax (linfonodomegalias e nódulos pulmonares, com bordas regulares, com ou sem calcificação central ou laminar, ou cavitação)[14,16].
- Pulmonar aguda: quadro se inicia após 2 semanas da exposição maciça ao fungo em indivíduos sem imunidade prévia. Identificação de lesões nodulares e/ou reticulonodulares difusas (inclusive padrão miliar) e insuficiência respiratória, além de febre, astenia, sudorese e emagrecimento[13-16].
- Pulmonar crônica: associada ao enfisema, assemelha-se à tuberculose reativada, com tosse crônica, dispneia, febre, astenia e sudorese. Em exames torácicos de imagem, evidenciam-se consolidações alveolares e/ou lesões cavitadas, predominando em lobos superiores, uni ou bilaterais (Figura 2). Redução volumétrica dos lobos superiores e linfonodomegalias hilares e mediastinais, com ou sem calcificação, são outras alterações possíveis[13,14].

Figura 2. Lesão mucosa da PB micose.

- Broncolitíase: ocorre quando um nódulo ou linfonodo calcificado, em contato com um brônquio, determina inflamação e obstrução desse brônquio, com o desenvolvimento de litoptise (eliminação de estruturas cálcicas pela via aérea)[13].
- Disseminada autolimitada: na forma aguda, a disseminação geralmente acontece nas primeiras semanas após a infecção, antes da imunidade celular se desenvolver, determinando hepatoesplenomegalia e acometimento de medula óssea[13,16]. O quadro na maioria das vezes é autolimitado a partir do momento em que a imunidade específica se estabelece[16].
- Disseminada progressiva: em indivíduos com deficiência da imunidade celular e/ou em extremos de idade, a disseminação, após a infecção aguda, pode progredir. São observadas febre, redução do apetite, fadiga e sudorese, além de hepatoesplenomegalia e linfonodomegalias, associados a sintomas respiratórios como tosse e dispneia. SNC (principalmente meningite linfomonocitária), glândulas adrenais, pele e mucosas raramente podem ser acometidos. Nos exames radiológicos de tórax, pode-se observar infiltrado nodular e/ou reticulonodular difuso (inclusive padrão miliar)[13,16]. No indivíduo HIV positivo, a forma disseminada é critério definidor de aids[15].
- Linfadenite hilar e mediastinal: associada às formas agudas, raramente provocando obstrução esofágica e de vias aéreas, e síndrome da veia cava superior[14,16].
- Mediastinite fibrosante: reação fibrosante associada à histoplasmose (com acometimento de linfonodos mediastinais e hilares), com o possível envolvimento de vias aéreas, vasos mediastinais, inclusive com síndrome da veia cava superior, coração, pericárdio e esôfago[13,16]. A radiografia de tórax demonstra alargamento mediastinal e o TC evidencia invasão das estruturas mediastinais[13].
- Pericardite: reação imunológica autolimitada relacionada ao fungo, geralmente com acometimento de linfonodos mediastinais[14,16]. Na radiografia de tórax observam-se cardiomegalia e linfonomegalias mediastinais[13].
- Artralgia e eritema nodoso: reações imunológicas agudas associadas ao fungo[13,16].

Diagnóstico

Para confirmação do diagnóstico, são utilizados testes micológicos, sorológicos e histopatológicos. Nas situações em que a concentração do fungo for alta, como nas formas pulmonar aguda e progressiva disseminada, têm maior positividade a cultura de material, a avaliação histopatológica e a pesquisa antigênica (em sangue, urina e secreções respiratórias). Nas formas pulmonares crônicas, maior importância é dada à pesquisa do fungo em secreções respiratórias[13,16]. A sorologia tem maior importância nas formas crônicas em função da necessidade de pelo menos 2 a 6 semanas para positivação, enquanto nas formas agudas e nas disseminadas tende a ser negativa[13].

Portanto, a positividade dos exames vai estar relacionada à apresentação clínica em questão, conforme descrito a seguir.

- Assintomático: o diagnóstico é baseado na avaliação histológica e/ou micológica de amostra tecidual obtida por biópsia ou excisão cirúrgica de lesão pulmonar ou extrapulmonar, com identificação de granulomas não caseosos, estruturas leveduriformes não encapsuladas e/ou cultura para o fungo positiva. A sorologia é negativa ou fracamente positiva[14].
- Forma pulmonar aguda: a avaliação histológica de amostra pulmonar obtida por biópsia ou excisão cirúrgica raramente evidência granuloma, mas é possível a detecção do fungo por pesquisa direta ou pela cultura. Pesquisa antigênica é positiva em 75% dos casos[14]. A sorologia só se torna positiva a partir do segundo mês da infecção, sendo diagnóstica quando ocorre elevação dos títulos em pelo menos quatro vezes[13,14].
- Forma pulmonar crônica: o diagnóstico geralmente é confirmado a partir da avaliação do escarro e LBA (pesquisa direta e cultura do fungo) e, se necessário, por pesquisa micológica em amostra de parênquima pulmonar obtida por biópsia. A pesquisa antigênica tende a ser negativa e a sorologia tem alta positividade[14].
- Forma disseminada: estão indicadas a pesquisa antigênica e a pesquisa direta e cultura do fungo em sangue e em amostras de órgãos atingidos (como pele, mucosa, fígado e baço). Se houver acometimento pulmonar, a avaliação é baseada no LBA e em material obtido por biópsia transbrônquica ou a céu aberto[13,14].
- Linfadenite, broncolitíase e mediastinite fibrosante: o diagnóstico é baseado no quadro clínico, epidemiológico e radiológico. A sorologia é positiva em torno de 70% dos casos. A positividade da avaliação micológica e da pesquisa antigênica é baixa[14].

Tratamento

O tratamento não é necessário para os assintomáticos e para a maioria das formas agudas, uma vez que na maior parte das vezes há recuperação após 4 a 6 semanas, no momento em que se estabelece a imunidade específica[13,14,16,18].

Nos indivíduos hipoxêmicos ou com desconforto respiratório com formas agudas pulmonares graves, considerar a associação de metilprednisolona (0,5 a 1 mg/kg/dia, por via endovenosa) aos antifúngicos nas duas primeiras semanas[13,16,18]. Todos os indivíduos com formas pulmonares crônicas cavitárias ou com doença disseminada devem ser tratados[13,14,18]. Para os indivíduos portadores do HIV, a terapêutica deve ser mantida até que a contagem dos linfócitos CD4 fique superior a 200[13].

Não há evidências de que a mediastinite fibrosante responda a antifúngicos e/ou anti-inflamatórios, quando houver obstrução vascular à colocação de *stents* intravasculares é a intervenção recomendada[13,18]. Os indivíduos que apresentem apenas linfadenite mediastinal e/ou hilar, e broncolitíase não necessitam tratamento[14]. Não há recomendação para antifúngicos na pericardite, na artralgia e no eritema nodoso[13,14,18]. Os tratamentos recomendados para as diferentes formas estão descritos no Quadro 4.

Paracoccidioidomicose

Introdução e definições

Paracoccidioidomicose ou blastomicose sul-americana é a micose sistêmica causada pelo fungo dimórfico Paracoccidioides brasiliensis, caracterizada por um processo granulomatoso sistêmico de evolução crônica, afetando principalmente pulmões, além da orofaringe, vias aéreas superiores, linfonodos, pele e virtualmente qualquer órgão do ser humano[19]. A infecção primária tem o trato respiratório como porta de entrada e ocorre nas primeiras décadas de vida, sendo geralmente oligossintomática no imunocompetente, mas em crianças e adolescentes pode apresentar a forma aguda ou subaguda. A reativação endógena dá origem à doença sistêmica crônica[19,20].

Dados epidemiológicos

A doença é endêmica na América Latina, restringindo-se à área entre o México (23ºN) e Argentina (34ºS), e tem 80% dos casos concentrados no Brasil, seguindo-se por Venezuela e Colômbia[19,21]. Nessas áreas, a incidência pode chegar a três casos por 100.000 habitantes e a taxa de infecção documentada pelo teste de paracoccidioidina atinge até 10% população. Está associada à tuberculose em até 10% dos casos[22]. O nicho ecológico do fungo ainda não está totalmente esclarecido, mas sabe-se que o centro da endemia está no Brasil, em áreas subtropicais e com alta atividade agrícola[23].

A forma crônica afeta principalmente homens, com proporção de 13 para 1 (podendo chegar a 81 para 1 em algumas áreas), devido à inibição do crescimento fúngico pelo estrógeno[19]. Entre 1980 e 1995 foram registrados 3.181 óbitos no Brasil, com taxa de mortalidade de 1,45 casos por milhão de habitantes[22].

Apesar de haver poucos relatos da coinfecção com HIV, a doença deve ser lembrada pela alta mortalidade em pacientes com aids, chegando a 30%[19].

Quadro 4. Tratamento da histoplasmose

Condição	Tratamento	
Assintomáticos	Observação	
Forma aguda pulmonar	Leve a moderada	Itraconazol (200 mg) – 3x/dia nos 3 primeiros dias e após de 12 em 12 horas, VO, por 3 meses, se sintomas por mais de 30 dias
	Grave ou progressiva	Anfotericina B (0,7 a 1 mg/kg/dia) ou anfotericina B lipossomal (3 a 5 mg/kg/dia), EV, por 1 a 2 semanas; a seguir, itraconazol (200 mg) de 12 em 12 horas, VO, por 6-12 semanas Considerar metilprednisolona nas duas primeiras semanas
Forma pulmonar crônica cavitária	Itraconazol (200 mg) de 12 em 12 horas, VO, por 12 a 24 meses, ou até melhora radiológica	
Disseminada	Leve	Itraconazol (200 mg), de 12 em 12 horas, VO, por 12 meses
	Grave	Imunocompetente: anfotericina B (0,7 a 1 mg/kg/dia) ou anfotericina B lipossomal (3 a 5 mg/kg/dia), EV, por 1 a 2 semanas; a seguir, itraconazol (200 mg), de 12 em 12 horas, VO, por 6 a 12 meses (pelo menos 12 meses) Imunodeprimido: anfotericina B (0,7 a 1 mg/kg/dia) ou anfotericina B lipossomal (3 a 5 mg/kg/dia), EV, por 1 a 2 semanas; a seguir, itraconazol (200 mg), de 12 em 12 horas, VO, por 12 a 24 meses, ou até reversão da imunossupressão
Pericardite, artralgia e eritema nodoso	Anti-inflamatórios não hormonais ou prednisona (0,5 a 1 mg/kg/dia) por 7 a 14 dias	
Linfadenite mediastinal e/ou hilar; broncolitíase	Observação	
Mediastinite fibrosante	Observação *Stents* endovasculares se obstrução	

Etiologia e fisiopatologia

A via de infecção mais aceita é a inalatória, na qual a lesão primária teria características semelhantes ao complexo primário de Gohn da tuberculose. O controle da infecção depende da resposta imune celular de padrão Th1, com ativação de macrófagos e linfócitos T CD4 e CD8, e formação de granulomas compactos. Quando há resposta celular inadequada, com predomínio do padrão Th2, ocorre maior ativação de linfócitos B, hipergamaglobulinemia e altos títulos de anticorpos específicos, e maior gravidade da doença[20]. O fungo raramente se prolifera causando doença aguda. Ele geralmente permanece quiescente por anos e posteriormente sofre reativação endógena, com disseminação por via hematogênica, linfática ou traqueobrônquica, podendo também surgir a partir de reativação de focos não pulmonares, devido à disseminação precoce de células de levedura durante a infecção primária[21].

Quadro clínico

Existem diversas formas clínicas e, segundo o Consenso Brasileiro de 2005, dividem-se em paracoccidioidomicose infecção e paracoccidioidomicose doença, esta última nas formas aguda/subaguda ou crônica, unifocal ou multifocal e residual[20].

A forma aguda/subaguda é responsável por 3 a 5% dos casos, predomina em crianças e adolescentes e apresenta-se com linfadenomegalia, hepatoesplenomegalia, alterações osteomusculares e lesões cutâneas[20].

A forma crônica (90% dos casos) se caracteriza por acometimento do pulmão e menos frequentemente de outros órgãos, como linfonodos e mucosas. Os sintomas respiratórios mais frequentes são dispneia progressiva e tosse com expectoração mucoide, às vezes hemoptoicos[20]. Sintomas sistêmicos como astenia, febre e emagrecimento podem estar presentes. A semiologia pulmonar é pobre, caracterizando uma dissociação clínico-semiológica[20,21]. O diagnóstico correto e o tratamento adequado geralmente levam à cura, porém, em cerca de 60% dos casos, observa-se evolução para fibrose pulmonar[19].

Diagnóstico

Como nas outras micoses sistêmicas com acometimento pulmonar, o diagnóstico é baseado na suspeita clínica associada a alterações em exames de imagem e achados laboratoriais.

Na radiografia de tórax, é típico o achado de lesões bilaterais, no padrão descrito como "asa de borboleta" (Figura 3). Essa apresentação se correlaciona com a fisiopatologia da doença, que se inicia nos linfonodos mediastinais e se dissemina por via linfática até a periferia dos pulmões[19].

A TC de tórax também mostra alterações que se explicam pela forma de disseminação do fungo (Figura 4). Há espessamento do interstício axial com opacidades lineares e micronódulos centrolobulares. Vidro despolido, nódulos, cavitações, bronquiectasias de tração e enfisema paracicatricial são outras manifestações possíveis. É comum a distribuição bilateral e simétrica das lesões[22-25].

O diagnóstico etiológico é feito pela visualização direta do fungo no exame micológico direto, cultura e exame anatomopatológico; ou indiretamente por sorologia[21].

A pesquisa do fungo deve ser feita no local de mais fácil acesso, podendo ser analisado escarro, LBA, secre-

Figura 3. Infiltrado reticulonodular difuso bilateral.

Figura 4. Infiltrado em vidro fosco bilateral, associado a espessamento septal e alguns micronódulos. Sinal do halo invertido presente.

ções de lesão mucosa e liquor. A sensibilidade da pesquisa direta pode chegar a 85% dependendo do material analisado e a cultura em meio agar tem positividade superior a 80%[20,21]. Para a análise sorológica são utilizadas técnicas de imunodifusão dupla, contraimunoeletroforese, imunofluorescência indireta, ensaio imunoenzimático (ELISA) e *imunoblot*, com sensibilidade entre 85 e 100%, se padronização e antígenos adequados. Técnicas mais recentes de PCR e de detecção da proteína gp43, gp70 e a fração 87KDa do fungo por Inh-ELISA são encontradas em centros de referência[20].

Tratamento

O tratamento é prolongado e são três as classes de drogas utilizadas: sulfamídicos, derivados imidazólicos e anfotericina B, sendo o itraconazol a droga de escolha[19,20,26,27]. Nas formas mais graves, devem ser utilizadas inicialmente as medicações endovenosas, ou seja, sulfametoxazol/trimetoprim e anfotericina B, substituindo-se, após melhora clínica, por itraconazol[19,27]. O tratamento de acordo com a forma em questão está descrito no Quadro 5.

Quadro 5. Tratamento da paracoccidioidomicose

Formas leve e moderada	Itraconazol, VO (200 mg/dia), por 6-9 meses (formas leves) e por 12 a 18 meses (formas moderadas) Trimetroprim (160 a 240 mg)/ sulfametoxazol (800 mg a 1.200 mg), VO, de 12 em 12 horas por 12 meses (formas leves) e por 18 a 24 meses (formas moderadas). Voriconazol, VO (200 mg), de 12 em 12 horas, pelo período descrito para itraconazol
Forma pulmonar grave ou progressiva, acometimento SNC, acometimento adrenais	Anfotericina B, EV (0,7-1 mg/kg/dia), até melhora clínica. A seguir, inicia-se o tratamento descrito para as formas leve e moderada Trimetropim/sulfametoxazol, EV (2 ampolas de 12 em 12 horas), até melhora clínica. A seguir, inicia-se o tratamento descrito para as formas leve e moderada

Aspergilose

Introdução e definições

Aspergillus é um fungo encontrado em praticamente qualquer ambiente (solo, detritos, poeira e restos orgânicos). A inalação dos esporos pode causar graves infecções no ser humano, especialmente em indivíduos imunocomprometidos[28-30]. Apesar de existirem mais de 200 espécies, apenas algumas são patogênicas ao homem, sendo as mais importantes *Aspergillus fumigatus, Aspergillus flavus e Aspergillus niger*[30]. Entre elas o *Aspergillus fumigattus* é a espécie patogênica mais comum no ser humano , devido ao tamanho e à hidrofobicidade dos esporos que favorecem a disperção. A aspergilose é a infecção fúngica invasiva mais frequente na população geral, sua importância tem aumentado com o crescimento da população de imunodeprimidos, como transplantados e infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)[31].

No pulmão, as manifestações clínicas, radiológicas e histológicas são determinadas pelo número e virulência dos organismos, pela resposta imune individual e pela presença de patologias pulmonares prévias[28,29]. Dessa forma, pode ser dividido o espectro da aspergilose pulmonar em quatro síndromes, que serão mais frequentes de acordo com as características específicas do hospedeiro: aspergilose pulmonar invasiva (API), aspergiloma, aspergilose crônica necrotizante (ACN) e aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) (Quadro 6)[28,29].

Quadro 6. Apresentações da aspergilose pulmonar relacionadas a características do hospedeiro

Característica do hospedeiro	Manifestação clínica mais comum
Indivíduo imunocompetente	Clareamento da infecção
Doença pulmonar cavitária	Aspergiloma
Doença pulmonar crônica Imunodepressão leve	Aspergilose crônica necrotizante
Imunodepressão	Aspergilose pulmonar invasiva
Asma Fibrose cística	Aspergilose broncopulmonar alérgica

Aspergilose pulmonar invasiva

É uma infecção pulmonar devastadora que afeta indivíduos com deficiência grave da imunidade celular ou da função fagocítica, é rapidamente progressiva e frequentemente fatal. Pode manifestar-se como pneumonia necrotizante, infarto pulmonar hemorrágico, abscesso pulmonar ou traqueobronquite membranosa[32-34].

Teve incidência crescente nas duas últimas décadas em razão do aumento do uso da quimioterapia e agentes imunossupressores, variando de 5 a mais de 20% em grupos de alto risco[35]. A mortalidade da API é maior que 50% em indivíduos neutropênicos, e pode chegar a 90% em pacientes submetidos a transplantes de células tronco hematopoiéticas[36].

Aspergilose invasiva classicamente foi descrita em neutropênicos portadores de neoplasias hematológicas, transplante de medula óssea ou órgãos sólidos, portadores do HIV (principalmente quando a dosagem de CD4 é menor que 100) e de neoplasias hematológicas (principalmente leucemia), mas a incidência vem crescendo em pacientes com comprometimento moderado do sistema imunológico devido a drogas imussupressoras, patologias pulmonares crônicas, patologias hepáticas e em pacientes críticos no ambiente da terapia intensiva[32,37].

Apesar de muitas espécies descritas, o *Aspergillus fumigatus* é a espécie mais comumente causadora de infecções em humanos. Tipicamente descrita como hifas septadas em ângulos de 45º, o fungo infecta seres humanos pela inalação de conídeas, que atingem os bronquíolos terminais e alvéolos e, na ausência de resposta fagocítica adequada dos macrófagos alveolares por imunodepressão, dá origem às hifas características. Após esse desenvolvimento, há influxo neutrofílico, ativação do complemento e liberação de fatores quimiotáticos de neutrófilos, com liberação de toxinas fúngicas, que visam a inibir a fagocitose[38]. Isso determina uma invasão tecidual sem controle do hospedeiro, com tendência à invasão vascular, necrose do tecido pulmonar e hemorragia, por isso o termo aspergilose angioinvasiva[39].

Os critérios diagnósticos foram formulados em 2002 e revistos em 2008[40]. A aspergilose invasiva provada requer evidência histopatologica ou citológica do fungo ou da cultura para *Aspergillus* positiva em material estéril. Os critérios para aspergilose invasiva provável incluem: clínica de via aéreas superior ou inferior associada à identificação do fungo por microscopia, citologia ou cultura ou a detecção de antígenos do fungo. Os critérios para aspergilose invasiva possível são similares, mas sem a evidência micológica[40].

Os sintomas da API são pouco específicos como febre, tosse, expectoração purulenta e dispneia. Tipicamente não há resposta adequada a antibióticos comuns. Pode haver dor pleurítica e hemoptise, secundárias a pequenos infartos pulmonares periféricos. É a principal causa de hemoptise em pacientes neutropênicos, podendo levar à cavitação após a recuperação neutrofílica[28,30].

O *Aspergillus* pode também determinar, nesses pacientes, traqueobronquite com ulceração das vias aéreas e formações de placas, em especial pacientes transplantados pulmonares e com aids, causando obstrução de vias aéreas e atelectasias[28,30]. O diagnóstico deve ser feito por broncoscopia. É possível haver disseminação sistêmica com acometimento de outros órgãos, principalmente o sistema nervoso central, além de pele, coração, esôfago, rins e fígado[28,30].

O diagnóstico precoce da API em indivíduos imunocomprometidos é difícil, necessitando alto nível de suspeição[33,39]. As alterações na radiografia de tórax são frustras e os achados mais comuns são opacidades arredondadas, infiltrados periféricos e justapleurais que podem progredir a consolidações e cavitações[28,29,34]. O derrame pleural é raro[28].

Na TC de tórax, nódulos pulmonares únicos ou múltiplos são os achados mais comuns, mas o mais característico é o "sinal do halo" (nódulo cercado por um halo de atenuação em vidro fosco)[29,33]. O "sinal do crescente" (nódulo necrótico cercado por densidade aérea circunferencial) aparece tardiamente após a recuperação da neutropenia[33,34]. Vidro fosco difuso e consolidações são outras apresentações possíveis[33].

A broncoscopia com LBA tem importante papel diagnóstico, enquanto a biópsia transbrônquica é pouco utilizada pela baixa positividade e alto risco de sangramento[28]. Além disso, são colhidas rotineiramente hemoculturas e pode ser pesquisada a dosagem da proteína C-reativa (PCR) para *Aspergillus* no sangue ou LBA[28].

A pesquisa de antígenos séricos do *Aspergillus* tem adquirido cada vez mais importância, principalmente a galactomanana (pelo método ELISA), um constituinte da parede fúngica, que parece ter ainda papel no acompanhamento da doença e na avaliação de resposta ao tratamento[28,29,32,33]. Outro antígeno a ser pesquisado é o 1,3-beta-D-glucan, porém com menos especificidade em relação ao *Aspergillus*.

O diagnóstico definitivo é determinado pela avaliação histopatológica por biópsia pulmonar transtorácica ou a céu aberto, em que se evidencia invasão tecidual pelo fungo, ou por cultura positiva desse material[28].

O tratamento é prolongado, e a morbimortalidade é elevada[28,30,39]. Aquele pode ser dividido em duas partes:

tratamento antifúngico e estratégias imunomoduladoras[28,30,32,33,39,41]. A duração depende da extensão da doença, da resposta ao tratamento e de características individuais como gravidade da doença de base e *status* do sistema imune[32].

Tratamento antifúngico

- Voriconazol (6 mg/kg) por via endovenosa no primeiro dia, seguido de 4 mg/kg/dia. Após 7 dias, troca-se por 200 mg por via oral, 2 vezes ao dia. É atualmente a droga de escolha[42].
- Anfotericina B (0,6 a 0,7 mg, 1 a 1,5 mg/kg/dia) por via endovenosa. Substituir por preparações lipídicas se houver nefrotoxicidade, distúrbios hidroeletrolíticos ou hipersensibilidade[28,30].
- Caspofungina 70 mg/dia por via endovenosa no primeiro dia, seguido de 50 mg/dia por no mínimo 7 dias. Uso restrito como tratamento de resgate[33].

Tratamento imunomodulador

A administração de fatores estimuladores de colônicas como GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony–stimulating factor*) ou gamainterferona pode ser usada para diminuir o grau de imunossupressão, com ação adjuvante no tratamento antifúngico. A transfusão de granulócitos é alternativa para pacientes com neutropenia prolongada e doença refratária[28,33].

Tratamento cirúrgico

Está restrito a debridamentos em doença localizada ou ressecções pulmonares na aspergilose pulmonar localizada precedendo transplantes alogênicos de medula óssea[33].

Aspergilose pulmonar crônica

Aspergilose pulmonar crônica se refere a um espectro de doença, desde o aspergiloma à aspergilose pulmonar cavitária crônica.

Aspergiloma é a forma mais comum de acometimento pulmonar. Desenvolve-se em uma cavidade pulmonar ou brônquio ectasiado, constituída por uma massa de micélio fúngico, células inflamatórias, fibrina, muco e debris celulares[29,30].

Os pacientes com aspergiloma habitualmente têm doença pulmonar prévia, principalmente tuberculose e sarcoidose, e menos comumente bronquietasias, neoplasias cavitadas, enfisema bolhoso, cisto broncogênico, sequestro pulmonar e pneumatocele[29,32].

Após atingir as vias aéreas pela via inalatória, o fungo se instala na parede da cavidade pulmonar e, em razão de drenagem linfática inadequada, tem o crescimento facilitado. Não tem características invasivas, raramente invadindo o parênquima pulmonar ou vasos sanguíneos[28].

A maioria dos pacientes é assintomática[28-30]. Quando presente, o sintoma mais comum é a hemoptise, geralmente leve, mas pode ser maciça e potencialmente fatal. Ocorre mais comumente nas sequelas de tuberculose, é proveniente da irrigação pelas artérias brônquicas, e tem mortalidade entre 2 e 14%[28,30]. Outros sintomas são tosse crônica e dispneia, que são mais relacionados à doença de base que ao aspergiloma. Febre é rara[28,30].

O aspergiloma em geral é achado incidental de radiografias de tórax rotineiras ou durante investigação de hemoptise[30]. O diagnóstico é baseado nas características clínicas e radiológicas, combinadas a achados sorológicos ou microbiológicos do *Aspergillus*, uma biópsia raramente necessária[28,32]. Radiograficamente, os micetomas são massas intracavitárias móveis e sólidas, arredondadas ou ovaladas, acometendo os lobos superiores[29,30]. Rodeadas de ar na periferia, mudam de posição de acordo com a movimentação do paciente[29]. A pleura adjacente pode estar espessada[29,34]. Se há dificuldade na visualização da massa na radiografia simples, a TC de tórax é útil na elucidação do diagnóstico[29]. Culturas de escarro são positivas em apenas 50% dos casos, e anticorpos IgG para *Aspergillus* são positivos em quase todos os casos, menos naqueles tratados com corticosteroides. Antígenos do fungo podem ser pesquisados no LBA, porém de valor diagnóstico é muito variável[28].

Ainda não há consenso sobre quando tratar o aspergiloma, e a terapêutica ainda se resume aos casos sintomáticos, em geral com hemoptise[28,30,32]. O único tratamento definitivo é a cirurgia; outros recursos como antifúngicos inalatórios, endobrônquicos ou intracavitários foram tentados sem resultados satisfatórios, e ainda não há consenso sobre sua utilização[28,32].

A ressecção cirúrgica é indicada na hemoptise recorrente, porém deve ser pesado o alto risco cirúrgico, com mortalidade descrita de 7 a 23%[28]. Embolização de artérias brônquicas é alternativa em pacientes com hemoptise maciça que não têm condições clínicas para a cirurgia[28,30].

A aspergilose pulmonar cavitária crônica (APCC), também chamada aspergilose crônica necrotizante (ACN) por alguns autores, afeta indivíduos adultos e idosos com alguma diminuição nas defesas pulmonares locais, como portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), tuberculose, pneumoconioses, sarcoidose, fibrose cística e sequelas de radioterapia. Outros grupos em risco são os imunocomprometidos leves como diabéticos, alcoólatras, desnutridos e portadores de doenças do colágeno ou neoplasias[28,30,43]. A mortalidade inicialmente relatada era alta (até 60%), com diminuição para menos de 10% a partir da utilização de novas estratégias terapêuticas[44].

Diferencia-se do aspergiloma pela invasão local do parênquima pulmonar, e por não haver necessariamente uma cavidade pulmonar preexistente. Por outro lado, é diferente na API por ter evolução arrastada por semanas a meses e a disseminação para outros órgãos é rara[30].

O espectro clínico pode variar desde doença assintomática a quadro consuptivo crônico, de duração de 1 a 6 meses, acompanhada de fadiga, febre, tosse produtiva e hemoptise[28].

As manifestações radiológicas incluem áreas de consolidação segmentares, uni ou bilaterais, frequentemen-

te associadas a cavitações. Pode haver espessamento pleural, e aspergiloma pode ser visto em até 50% dos casos. Pode ocorrer fístula broncopleural pela invasão local do fungo[28,29].

O diagnóstico é baseado em alterações radiológicas e achados da LBA e amostra tecidual. A sorologia é positiva em até 90% dos casos[28-30]. A ACN se caracteriza à patologia por necrose tecidual, inflamação da parede da cavidade e presença de hifas compatíveis com espécies do fungo[28].

O tratamento antifúngico é imperativo. O voriconazol (200 mg de 12 em 12 horas) por via oral é a droga de escolha. Outras opções são anfotericina B (1 a 1,5 mg/kg/dia) ou anfotericina lipossomal (4 a 5 mg/kg/dia) por via endovenosa, e itraconazol (200 mg/dia) por via oral. O tratamento é mantido até a melhora clínica e radiológica, reversão dos marcadores laboratoriais de infecção[28,32].

A cirurgia se limita aos casos localizados com boa função pulmonar ou àqueles intolerantes ou não responsivos à terapia medicamentosa[28].

Aspergilose broncopulmonar alérgica

ABPA é uma doença pulmonar por hipersensibilidade, causada majoritariamente pelo *Aspergillus fumigatus* que afeta principalmente indivíduos com asma e fibrose cística[28,45,46]. Caracteriza-se pelo muco espessado na via aérea contendo *Aspergillus* e eosinófilos[29].

Tem prevalência de até 6% em pacientes com fibrose cística e de 7 a 14% em asmáticos de difícil controle[28,46]. A fisiopatologia ainda não é completamente entendida. Como o fungo prolifera no lúmen da via aérea, é fonte de liberação antigênica constante, e acredita-se que ocorram reações de hipersensibilidade tipo I mediada por IgE e tipo III mediada por IgG específicas para o fungo, além de resposta imunológica anormal de linfócitos T[28,30,45].

Os sintomas incluem piora da asma e do broncoespasmo, tosse, expectoração de *plugs* de muco amarronzado, febre baixa, dispneia, sibilância e dor pleurítica. Pode ser assintomática. O exame físico varia de normal à presença de estertores crepitantes e sibilos, além de cianose e baqueteamento digital na doença avançada[28,30,45].

O diagnóstico é feito pela suspeição clínica associada a achados sorológicos e radiológicos característicos[28].

Na radiografia de tórax, podem ser encontradas opacidades homogêneas e tubulares, de distribuição brônquica, em "dedo de luva", afetando predominantemente os lobos superiores. Podem ocorrer atelectasias segmentares[32]. Na TC tórax, os achados consistem em impactação mucoide e bronquietasias de predomínio central e nos lobos superiores. Pode evoluir para fibrose pulmonar em casos avançados[30].

Laboratorialmente, há aumento da IgE e IgG específicas para *Aspergilllus* e teste cutâneo positivo para o fungo. Não é necessária a confirmação microbiológica com culturas para o diagnóstico, porém esse resultado é frequentemente positivo e pode ser útil[28,30]. Existem critérios diagnósticos que auxiliam no diagnóstico (Quadro 7), é fundamental o mínimo dos cinco primeiros para confirmação[28,30].

Quadro 7. Critérios diagnósticos para ABPA
Asma ou fibrose cística
Teste cutâneo positivo para *Aspergillus*
Preciptinas séricas positivas para *Aspergillus*
IgE sérica total acima de 1.000 ng/mL
Aumento de IgE e IgG séricas específicas para *Aspergillus*
Infiltrados pulmonares na radiografia ou TC de tórax
Eosinofilia periférica acima de 500
Bronquiectasias centrais

O tratamento visa ao controle das exacerbações agudas e a limitar a progressão da doença e das bronquietasias. Prednisona (0,5 a 1 mg/kg/dia) por via oral, por duas semanas, seguido de desmame gradativo, até 3 a 6 meses, é o tratamento de escolha. Itraconazol (200 mg/dia) por via oral, por 16 semanas, está indicado nos indivíduos que não respondem à prednisona, ou quando houver recorrência ou não se conseguir redução da dose do corticosteroide[28,45,46].

A resposta ao tratamento é baseada na melhora clínica e na redução dos níveis de IgE sérica total (dosado mensalmente). A recorrência é caracterizada por piora dos sintomas e elevação dos níveis de IgE[28,30].

Outras síndromes causadas por sensibilização por *Aspergillus*

A sensibilização pelo *Aspergillus* pode causar resposta imune do sistema respiratório culminando em doenças intersticiais, como pneumonite de hipersensibilidade ou ser causa de mau controle clínico de pacientes com asma grave. O conceito de sensibilização por diferentes fungos ambientais em portadores de asma grave vem ganhando maior importância na literatura recente. A sensibilização pelo *Aspergillus* e outros agentes ambientais se diferencia da ABPA pela baixa IgE total, dosagem de IgG

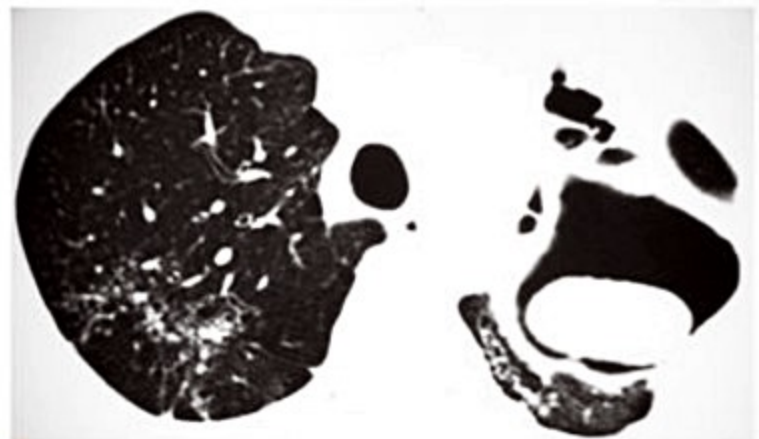



Figura 5. Massa ovalada no interior de cavidade em lobo superior esquerdo, compatível com aspergiloma.

para *Aspergilus* normais e poucas alterações radiológicas – especialmente bronquiectasias. Acredita-se que a sensibilização e a ABPA façam parte de um espectro de sensibilidade, com maior resposta inflamatória e maior dano tecidual no polo ABPA, mas a fisiopatologia ainda não está totalmente elucidada[37].

Considerações finais

As infecções fúngicas pulmonares têm adquirido maior importância nos últimos anos em função do aumento da população de indivíduos com deficiência imunológica. Em função da gravidade dos quadros associados a elas, principalmente nos imunodeprimidos, o diagnóstico, muitas vezes com necessidade de exames invasivos, e o tratamento específico devem ser precoces. Deve-se também, sempre que possível, corrigir a condição que esteja provocando a deficiência da imunidade.

Referências bibliográficas

1. Limper AH. The changing spectrum of fungal infections in pulmonary and critical care practice: clinical approach to diagnosis. Am Thorac Soc. 2010;7(3):163-8.
2. Chong S, Lee KS, Yi CA, Chung MJ, Kim TS, Han J. Pulmonary fungal infection: Imaging findings in immunocompetent and immunocompromised patients. Eur Respir J. 2006;59:371-83.
3. Hayes GE, Denning DW. Frequency, diagnosis and management of fungal respiratory infections. Curr Opin Pulm Med. 2013;19:259-65.
4. Li SS, Mody CH. Cryptococcus. Proc Am Thorac Soc. 2010;7:186-96.
5. Smith JA, Kaufmann CA. Pulmonary Fungal Infections. Respirology. 2012;17:913-26.
6. Lindell RM, Hartman TE, Nadrous HF, Ryu JH. Pulmonary cryptococcosis: CT Findings in Immunocompetent Patients. Radiology. 2005;236:326-31.
7. Feldman C. Cryptococcal pneumonia. Clin Pulm Med. 2003;10(2):67-71.
8. Sarosi GA. Cryptococcal lung disease in patients without HIV infection. Chest (editorials). 1999;115(3):610-1.
9. Chang WC, Tzao C, Hsu HH, Lee SC, Huang KL, Tung HJ, Chen CY. Pulmonary cryptococcosis: comparison of clinical and radiographic characteristics in immunocompetent and immunocompromised patients. Chest. 2006;129:333-40.
10. Zinck SE, Leung AN, Frost M, Berry GJ, Müller NL. Pulmonary cryptococcosis: CT and pathologic findings. J Comput Assist Tomogr. 2002;26(3):330-4.
11. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, et al. Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease. Clin Infect Dis. 2000;30:710-8.
12. Chang MR, Taira CL, Paniago AM, Taira DL, Cunha RV, Wanke B. Study of 30 cases of histoplasmosis observed in the Mato Grosso do Sul State, Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2007;49(1):37-9.
13. Kauffman CA. Histoplasmosis: a clinical and laboratory uptodate. Clin Microbiol Rev. 2007;20(1):115-32.
14. Knox KS, Hage CA. Histoplasmosis. Proc Am Thorac Soc. 2010;7:169-72.
15. Kairalla RA, Kawano-Dourado L, Baldi BG, Carvalho CRRC. Diffuse micronodules with spontaneous resolution. AJRCCM. 2011;7:819.
16. Wheat LJ. Histoplasmosis: a review for clinicians from non-endemic areas. Mycoses. 2006;49:274-82.
17. Severo LC, Oliveira FM, Irion K, Porto NS, Londero AT. Histoplasmosis in Rio Grande do Sul, Brazil. A 21-year experience. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2001;43(4):183-7.
18. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, Kauffman CA; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 uptodate by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2007;45:807-25.
19. Costa AN, Benard G, Albuquerque AL, Fujita CL, Magri AS, Salge JM, et al. The lung in paracoccidioidomycosis: new insights into old problems. Clinics (Sao Paulo). 2013;68(4):441-8.
20. Shikanai-Yassuda MA, Telles FQ, Mendes RP, Colombo AL, Moretti ML. Consenso em Paracoccidioidomicose. Rev Soc Bras Med Trop. 2006;39(3):297-310.
21. Benard G, Costa AN, Leopércio AP, Vicentini AP, Kono A, Shikanai-Yasuda MA. Chronic paracoccidioidomycosis of the intestine as single organ involvement points to an alternative pathogenesis of the mycosis. Mycopathologia. 2013;176(5-6):353-7.
22. Coutinho ZF, Silva Dd, Lazéra M, Petri V, Oliveira RM, Sabroza PC, Wanke B. Paracoccidioidomycosis mortality in Brazil (1980-1995). Cad. Saúde Pública. 2002;18(5):1441-54.
23. Funari M, Kavakama J, Shikanai-Yasuda MA, Castro LG, Bernard G, Rocha MS, et al. Chronic pulmonary paracoccidioidomycosis (South American blastomycosis): high-resolution CT findings in 41 patients. AJR. 1999;173:59-64.
24. Souza Jr AS, Gasparetto EL, Davaus T, Escuissato DL, Marchiori E. High-Resolution CT findings of 77 patients with untreated pulmonary paracoccidioidomycosis. AJR. 2006;187:1248-52.
25. Muniz MAS, Marchiori E, Magnano M, et al. Paracoccidioidomicose pulmonar – Aspectos na tomografia computadorizada de alta resolução. Radiol Bras. 2002;35(3):147-54.
26. Menezes VM, Soares BG, Fontes CJ. Drugs for treating paracoccidioidomycosis. Cochrane Database Syst Rev. 2006;19(2):CD004967.
27. Queiroz-Telles F, Goldani LZ, Schlamm HT, Goodrich JM, Espinel-Ingroff A, Shikanai-Yasuda MA. An open-label comparative pilot study of oral voriconazole and itraconazole for long-term treatment of paracoccidioidomycosis. CID. 2007;45:1462-9.
28. M. Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. ERJ. 2011;20(121):156-74.
29. Franquet T, Muller NL, Gimenez A, Domingo P, Plaza V, Bordes R. Spectrum of pulmonary aspergillosis: histologic, clinical, and radiologic findings. Radiographics. 2001;21:825-37.
30. Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. Chest. 2002;121:1988-99.
31. Sanchez A, Larsen R. Emerging fungal pathogens in pulmonary disease. Curr Opin Pulm Med. 2007;13:199-204.
32. Stevens DA, Kan VL, Judson MA. Practice Guidelines for Diseases Caused by Aspergillus. Clin Infect Dis. 2000;30:696-709.
33. Segal BH, Walsh TJ. Current approaches to diagnosis and treatment of invasive aspergillosis. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:707–17.
34. Aquino SL, Kee ST, Warnock ML. Pulmonary Aspergillosis: Imaging findings with pathologic correlation. AJR. 1994;163:811-5.
35. Groll AH, Shah PM, Mentzel C, Schneider M, Just-Nuebling G, Huebner K. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. J Infect. 1996;33(1):23-32.
36. Fukuda T, Boeckh M, Carter RA, ukuda T, Boeckh M, Carter RA, et al. Risks and outcomes of invasive fungal infections in recipients of allogenic hematopoietic stem cell transplants after nonmyeloablative conditioning. Blood. 2003;102(3):827-33.
37. Patterson KC, Strek ME. Diagnosis and treatment of pulmonary aspergilosis sindromes. Chest. 2014;146(5):1358-68.
38. Segal B. Mouldy oldy: how fungus lives among us. Blood. 2005;105:2239.
39. Oren I, Goldstein N. Invasive pulmonary aspergillosis. Curr Opin Pulm Med. 2002;8:195-200.
40. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al.; European Organization for Reasearch and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute ofAllergy and Infections Diseases Mycoses Study Group (EORTC?MSG) Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from European Organization for Rearch and treatment of Cancer? Invasive Fungal infections Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis. 2008;46(12):1813-21.
41. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. Clin Infect Dis. 2006;42:1417-27.
42. Addrizzo-Harris DJ, Harkin TJ, McGuinness G, Naidich DP, Rom WN. Pulmonary aspergilloma and AIDS. A comparison of HIV-infected and HIV- negative individuals. Chest. 1997;111(3):612-8.
43. Camuset J, Nunes H, Dombret MC. Treatment of chronic pulmonary aspergillosis by voriconazole in nonimmunocompromised patients. Chest. 2007;131(5):1435-41.
44. Saraceno JL, Phelps, DT, Ferro TJ, Futerfas R, Schwartz DB. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: approach to management. Chest. 1997;112:541-8.
45. Stevens DA, Schavartz HJ, Lee JY, Moskovitz BL, Jerome DC, Catanzaro A, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. N Engl J Med. 2000;342(11):756-62.
46. Virnig C, Bush RK. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: a US perspective. Curr Opin Pulm Med. 2007;13:67-71.

Parasitoses Pulmonares 8

Bruno Guedes Baldi
André Nathan Costa
Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho

SUMÁRIO

Introdução e definições

As doenças parasitárias pulmonares contribuem para a morbimortalidade tanto em indivíduos imunocompetentes quanto em imunocomprometidos. O pulmão é especialmente suscetível a infecções por protozoários e helmintos devido ao extenso leito vascular e por ser frequentemente envolvido no ciclo biológico de muitos parasitas. Esse grupo de doenças predomina em países em desenvolvimento e em regiões tropicais e subtropicais, principalmente em locais com condições socioeconômicas e sanitárias precárias, apresentando importância também em outros países em função de eventos migratórios e do aumento da incidência de condições que determinam imunossupressão[1,2]. Deve-se lembrar ainda que muitas vezes as infecções pulmonares por parasitas não são incluídas no diagnóstico diferencial, o que pode determinar atraso no diagnóstico e na instituição do tratamento. Os parasitas que mais determinam acometimento pulmonar estão listados no Quadro 1.

Quadro 1. Parasitas com acometimento pulmonar

Helmintos	Nematódeos	*Ascaris lumbricoides*
		Ancylostoma duodenale
		Necator americanus
		Dirofilaria immitis
		Wuchereria bancrofti
		Strongyloides stercoralis
		Toxocara canis, Toxocara catis
	Trematódeos	*Paragomimus westermani*
		Schistosoma mansoni
	Cestódeos	*Echinococcus granulosus*
		Echinococcus multilocularis
Protozoários	Rizópodos	*Entamoeba histolytica*
	Esporozoários	*Toxoplasma gondii*
		Plasmodium falciparum

Helmintos

Os helmintos se dividem em dois filos: nematelmintos e platelmintos. O primeiro filo contém a classe dos nematódeos e o segundo filo as classes dos trematódeos e cestódeos. As parasitoses causadas pelos helmintos são as mais comuns do mundo, com mais de quatro bilhões de pessoas infectadas no mundo[3]. Medidas de educação em saúde, com melhora da higiene pessoal e instalação de saneamento básico, além do tratamento das pessoas infectadas são peças importantes no controle das helmintíases[2,4-6].

Nematódeos

Os nematódeos são os únicos helmintos que possuem cavidade corpórea, transmitidos de três formas: por ingestão ou inalação dos ovos (*Ascaris lumbricoides* e *Echinococcus granulosus*); por penetração cutânea da larva (*Ancylostoma duodenale, Necator americanus, Schistosoma mansoni* e *Strongyloides stercoralis*); ou por picadas de insetos (*Dirofilaria immitis, Wuchereria bancrofti*)[1,3,4].

Ascaridíase e ancilostomíase

Löffler descreveu a primeira série de casos de acometimento pulmonar por helmintos, em 1932, e desde então a associação de sintomas respiratórios, alterações radiológicas pulmonares fugazes, eosinofilia e helmintíase é denominada síndrome de Löffler[1].

A infecção pelo *Ascaris lumbricoides* acontece pela ingestão de ovos do parasita, a partir da má higiene das mãos ou por alimentos contaminados. A seguir, os ovos eclodem, originando larvas que chegam ao intestino delgado e migram através da mucosa atingindo a corrente sanguínea. Alcançando o sistema venoso, o verme atinge os espaços alveolares, progredindo a seguir pela árvore traqueobrônquica até a orofaringe, novamente deglutido pelo hospedeiro. Nesse ciclo, induz uma inflamação peribrônquica transitória por reação de hipersensibilidade, podendo determinar aumento da produção de muco e broncoespasmo[1-3,5,7]. A ascaridíase é a principal causa de síndrome de Löffler no mundo. A infecção pelos ancilóstomos se origina a partir da penetração da larva na pele e a seguir o ciclo é muito parecido ao da ascaridíase, com manifestações respiratórias semelhantes[1,3,6].

As manifestações clínicas causadas pela ascaridíase e pela ancilostomíase podem ser frustras, com tosse predominantemente seca, dor torácica, sibilância e eventual febre baixa. Quando há expectoração, o escarro tem coloração amarelo-esverdeada, com eventuais hemoptoicos e cristais de Charcot-Leyden[1,5]. Sibilos e estertores crepitantes estão presentes em até 50% dos casos[1]. Na radiografia de tórax, opacidades alveolares fugazes são as manifestações mais características, uni ou bilaterais e confluentes nas regiões hilares, com resolução espontânea em dias a semanas[1,3]. Eosinofilia é encontrada em até 70% casos, associada a níveis séricos elevados de imunoglobulina E (IgE). A identificação das larvas nas fezes pode demorar até 8 semanas após o início dos sintomas respiratórios, em função do seu tempo de maturação, que posteriormente passam a produzir os ovos, que também são detectados no exame parasitológico. Os vermes podem ser encontrados na pesquisa direta do escarro, do lavado broncoalveolar (LBA) e do aspirado gástrico[1,3,5].

O tratamento de escolha é o mebendazol na dose de 100 mg duas vezes ao dia, por 3 dias, ou albendazol na dose única de 400 mg, ambos por via oral[1-4,6].

Dirofilariose

Dirofilariose pulmonar é uma zoonose causada pelo nematódeo *Dirofilaria immitis*, transmitido de cães a humanos pela picada de mosquitos dos gêneros *Aedes*, *Culex* e *Anopheles*. O ser humano é um hospedeiro acidental, permanecendo assintomático em até 50% dos casos[1,2].

O parasita é inoculado na corrente sanguínea pelo mosquito hematófago e morre ao atingir o ventrículo direito, sendo então passivamente transportado à artéria pulmonar, determinando embolia e infarto do parênquima com formação de nódulos pulmonares subpleurais, conhecidos como "lesões em moeda". Essa sequência de eventos pode ser assintomática ou causar dor torácica, tosse, febre, hemoptise e dispneia[1,2]. Há eosinofilia em até 10% dos casos. Na fase aguda da doença, pode haver derrame pleural eosinofílico e consolidação alveolar precedendo o aparecimento dos nódulos pulmonares que, na maioria das vezes, não são calcificados. O diagnóstico diferencial se faz com tumores primários do pulmão e lesões metastáticas. Apesar da descrição de resolução espontânea das lesões, podem persistir inalteradas por longo período. Na tomografia computadorizada (TC) de tórax, os nódulos têm margens lisas e bem definidas, com conexão à árvore arterial; a tomografia por emissão de pósitrons (PET-scan) mostra lesões com alta atividade metabólica, dificultando a diferenciação com lesões neoplásicas[2]. O diagnóstico definitivo é feito por biópsia do nódulo pulmonar por via broncoscópica, transtorácica ou videotoracoscópica, identificando-se a larva da filaria ou dos fragmentos no lúmen da artéria pulmonar[1,2].

Não há tratamento específico para a dirofilariose pulmonar em humanos, porém o tratamento dos cães infectados deve ser realizado como medida de controle[1,2].

Eosinofilia tropical pulmonar

A eosinofilia tropical pulmonar (ETP) é uma síndrome de hiperresponsividade brônquica secundária a filárias *Wuchereria bancrofti* e *Brugia malayi* (reação de hipersensibilidade do tipo 1), caracterizada por dispneia, tosse, sibilância noturna, febre baixa, fadiga e adenomegalia, associadas a opacidades pulmonares reticulonodulares e eosinofilia[2,5,8]. A ETP é mais prevalente em áreas tropicais e subtropicais do continente asiático, América do Sul e África Central, locais onde a filariose é endêmica. Entretanto, apenas 1% dos infectados desenvolvem o acometimento pulmonar pelo parasita. O homem é o hospedeiro definitivo e, semelhante à dirofilariose, a ETP é transmitida pela picada de mosquitos dos gêneros *Aedes*, *Culex* e *Anopheles*[5,8].

As filárias adultas habitam o sistema linfático do hospedeiro e, após reprodução sexuada, as fêmeas liberam microfilárias na circulação sanguínea, que são aprisionadas na microcirculção pulmonar causando uma resposta hiperimune com intenso infiltrado inflamatório, inicialmente composto por histiócitos e com posterior desenvolvimento de infiltrado eosinofílico. Em casos mais graves, podem ocorrer pneumonia, granulomas ou abscessos eosinofílicos. Os antígenos das microfilárias podem também atingir a circulação sistêmica causando manifestações extrapulmonares, como alterações hepáticas, esplênicas e do sistema linfático[5,8].

Clinicamente, a ETP se manifesta meses a anos após a infecção pelo verme e atinge mais frequentemente indivíduos jovens do sexo masculino. Inicialmente assintomática, evolui com febre baixa, anorexia e letargia, com posterior aparecimento (cerca de 6 meses após) de dispneia, tosse seca noturna e sibilância, além de hepatoesplenomegalia e linfadenopatia em até 15% dos pacientes. Pode haver emagrecimento[5,8]. As alterações mais comuns na radiografia torácica são opacidades reticulonodulares difusas, predominando nos terços médio e inferior do pulmão. Na TC de tórax, podem-se identificar bronquiectasias e áreas de aprisionamento aéreo. Observam-se leucocitose com eosinofilia periférica (acima de 3.000 células/mm^3), aumento de IgE sérica (acima de 1.000 UI/mL) e positividade dos anticorpos IgG e IgE específicos anti-

filária. O exame de escarro pode mostrar aumento de eosinófilos e no LBA podem-se identificar intensa alveolite eosinofílica e presença da IgE anti-Bm23-25, um antígeno da *B. malayi*. As provas funcionais pulmonares mostram distúrbio ventilatório misto (restritivo e obstrutivo)[2,8].

A resposta ao tratamento com dietilcarbamazina, uma droga filaricida, ajuda a confirmar o diagnóstico da ETP. A dose recomendada é de 6 mg/kg, por dia, por 6 semanas. Pode haver recorrência da doença após o término do tratamento. Outra opção é a ivermectina na dose de 150 a 400 mcg/kg. Corticosteroides podem ser usados no controle do broncoespasmo, mas ainda faltam estudos que comprovem a real eficácia[2,8].

Estrongiloidíase

Apesar de menos frequente que a ascaridíase e a ancilostomíase, estima-se que a infecção pelo *Strongyloides stercoralis* atinja até 100 milhões de pessoas no mundo, principalmente nas regiões tropicais e subtropicais[1]. O parasita é o único nematódeo capaz de se reproduzir no interior do ser humano e a infecção tem ganhado maior importância por ser uma doença oportunista em indivíduos imunocomprometidos[1,5].

O homem é o hospedeiro definitivo e a infecção pode ocorrer por duas formas: pela penetração de larvas pela pele no contato com solo contaminado ou pela autoinfestação de formas filariformes presentes nas fezes pela mucosa do intestino grosso e canal anal[1,2,5]. Essa capacidade de replicação é responsável pela persistência da infecção por período prolongado (até 20 a 30 anos) e pela síndrome de hiperinfecção em imunodeprimidos[5].

Após penetrar na pele ou na mucosa intestinal, a larva ganha o sistema linfático e a seguir o sistema venoso até alcançar o ventrículo direito, progredindo para a circulação pulmonar e penetrando nos alvéolos. A partir da luz alveolar, ascende pela árvore traqueobrônquica até a orofaringe, onde é deglutida e transportada até o intestino delgado, e transforma em vermes adultos[1,3,5]. Neste local, as fêmeas grávidas soltam seus ovos, que serão excretados nas fezes ou desenvolver larvas, que poderão se diferenciar em formas filariformes infectantes, que podem ser liberadas pelas fezes ou penetrar novamente pela mucosa intestinal[1,5].

As manifestações pulmonares nos indivíduos normais são aquelas já descritas como síndrome de Löffler, com tosse seca, dispneia e sibilância, acompanhadas de eosinofilia e opacidades pulmonares bilaterais inespecíficas. O aumento de IgE sérica, associado ao quadro clínico e epidemiologia sugestiva, faz a suspeita diagnóstica. A confirmação é determinada pela demonstração do parasita na forma larval em exames de fezes e aspirados duodenais. É importante o diagnóstico antes da introdução da corticoterapia em altas doses, pelos riscos da imunossupressão em indivíduos contaminados[5].

Em indivíduos imunossuprimidos, principalmente naqueles com deficiência da imunidade celular, a síndrome de hiperinfecção determina a invasão da circulação sistêmica e a disseminação da larva para múltiplos órgãos, como coração, pulmões, fígado, adrenais, linfonodos, pâncreas, ovários e sistema nervoso central (estrongiloidíase disseminada). Além disso, a larva que migra pela parede intestinal leva no interior bactérias Gram-negativas intestinais, o que pode determinar a ocorrência de bacteremia com efeitos deletérios sistêmicos e com mortalidade que pode chegar a 90%[1-3,5,7]. Os principais fatores de risco para essa condição são uso de altas doses de corticosteroides e drogas citotóxicas, desnutrição, presença de neoplasia, transplantados de órgãos sólidos ou medula óssea e história de alcoolismo[1,7]. Com relação ao quadro respiratório, pode haver dispneia, tosse, sibilância e hemoptise, podendo evoluir para síndrome do desconforto respiratório agudo e hemorragia alveolar[1,5]. Radiologicamente aparecem opacidades migratórias múltiplas ou pneumonia lobar (por bactérias Gram-negativas), além da possibilidade de evolução para abscesso pulmonar e derrame pleural[1,3]. O diagnóstico pode ser difícil, devendo ser realizada procura de espécimes no escarro, aspirado traqueal, LBA, sangue e urina. Se necessário, realiza-se biópsia pulmonar. A pesquisa nas fezes é positiva em apenas 30% dos casos. Sorologia pelo método de ELISA é útil, com alta sensibilidade (até 88%) e especificidade (até 99%)[1,5].

Todos os pacientes infectados pelo *S. stercoralis* devem ser tratados, e a escolha é o tiabendazol na dose de 25 mg/kg, por dose, por via oral, duas vezes ao dia, por 2 a 5 dias. Na doença disseminada, o tratamento deve ser estendido por até 3 semanas e, em casos mais graves com dificuldade de absorção intestinal, a alternativa é a ivermectina na dose de 200 mcg/kg, ao dia, por via subcutânea, por 14 dias. Corticosteroides devem ser descontinuados[1-5].

Toxocaríase (larva migrans visceral)

A toxocaríase (larva migrans visceral) é uma doença parasitária causada pela ingestão de ovos do *Toxocara canis* ou do *Toxocara catis*. Após a ingestão dos ovos contaminados pelos humanos, a larva atinge o intestino e posteriormente a circulação sistêmica, chegando aos pulmões, onde determina importante resposta inflamatória com leucocitose e eosinofilia[9,10]. As principais manifestações respiratórias incluem dispneia, tosse e sibilância, que geralmente são secundárias à bronquiolite, à hiperreatividade brônquica e à pneumonite[10]. Frequentemente há febre e astenia. Na TC de tórax, evidenciam-se consolidações alveolares e áreas em vidro fosco. Pode haver aprisionamento aéreo e linfonodomegalias[9].

O tratamento é realizado com albendazol ou mebendazol por 7 a 21 dias. Nos quadros com insuficiência respiratória grave, pode-se considerar a associação de corticosteroide[10].

Trematódeos

Paragominíase

Os paragonimus são trematódeos parasitas de mamíferos carnívoros que infectam seres humanos (hospedeiro definitivo) em regiões restritas à Ásia Central, Áfri-

ca e América Latina, com aproximadamente 20 milhões de indivíduos infectados apenas no continente asiático. O exemplar mais importante é o *Paragonimus westermani*[1,2].

A infecção humana se dá pela ingestão de metacercáreas encistadas presentes em crustáceos crus ou mal cozidos, como siris e caranguejos contaminados, ou pela ingestão direta de água contaminada. Inicialmente, os ovos excretados por fezes de humanos infectados são liberados na água e se transformam em miracídeos, que invadem caramujos de água limpa (primeiro hospedeiro intermediário), transformando-se em cercáreas. Essas formas invadem os crustáceos (segundo hospedeiro intermediário), que são ingeridos pelos homens[1,3]. No duodeno, os parasitas perfuram a parede intestinal, ganhando a cavidade peritoneal e a seguir o diafragma, o espaço pleural e finalmente os pulmões, onde ocorre a maturação entre 5 a 10 semanas, com início da liberação dos ovos, que serão expectorados e liberados no ambiente[1,5,7].

As manifestações clínicas dependem da localização do parasita e da interação com o sistema imune do hospedeiro, podendo manter-se como infecção assintomática por mais de 20 anos[1,5]. Durante a migração inicial no corpo humano, sintomas como diarreia, dor abdominal e urticária podem preceder o quadro respiratório[1]. Os sintomas pulmonares típicos são dor torácica, tosse e hemoptise autolimitada, associadas à febre[5]. Pode haver dor pleurítica e sibilância. São descritos, ao exame físico, estertores crepitantes, macicez à percussão e baqueteamento digital[1]. A radiografia de tórax varia desde normal até a ocorrência de opacidades fugazes e migratórias, nódulos, derrame pleural e pneumotórax. Posteriormente, observam-se escarro amarronzado (formado pela associação de ovos com restos do processo inflamatório alveolar) e hemoptoicos[1,5]. Nessa fase, os achados radiológicos incluem nódulos, cavidades e cistos de 0,5 a 4 cm de diâmetro, espessamento pleural e fibrose. As cavidades típicas denominam-se "cistos em anel". Os principais diagnósticos diferenciais são tuberculose, câncer e infecções fúngicas, apesar da predileção por lobos inferiores e região subpleural[1,2,5]. Na TC de tórax, os achados mais comuns são nódulos subpleurais e subfissurais com conteúdo necrótico de baixa atenuação, além de espessamento pleural adjacente ao nódulo[11].

O diagnóstico é baseado nos sintomas associados à epidemiologia positiva, além da identificação dos ovos do parasita em escarro, LBA ou biópsia[9]. Os ovos podem ser encontrados no escarro e nas fezes. A análise do líquido pleural demonstra glicose baixa, leucócitos acima de 2.000/mm³, desidrogenase láctica (DHL) entre 1.000 e 3.000, eosinófilos aumentados (até 70% do total de células) e cristais de colesterol. Pode ser necessária a realização de broncoscopia com análise do LBA e biópsia por via transtorácica guiada por TC, ultrassonografia dos nódulos ou eventualmente por biópsia transbrônquica. Estudos imunológicos são úteis, estão disponíveis reação intradérmica, imunodifusão, imunoeletroforese plasmática e ELISA, com sensibilidade de até 100% e especificidade de até 97%[1,5,9].

O tratamento de escolha é o praziquantel na dose de 25 mg/kg, por via oral, três vezes ao dia, por dois a três dias, com taxa de cura de 90 a 100%. Triclabendazol, dose única de 10 mg/kg, por via oral, é uma opção com menor efetividade[1,2,5,7].

Na presença de derrame pleural, está indicada drenagem torácica e, se necessário, decorticação[1-3].

Esquistossomose

A esquistossomose é a doença causada pelos parasitas *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum* e *Schistosoma haematobium*, e está presente em mais de 70 países de clima tropical, atingindo mais de 200 milhões de doentes[1,2,5,12]. Em países desenvolvidos, se resume a casos oriundos de áreas endêmicas, porém tem grande importância por ser uma das dez causas mais comuns de morbidade entre viajantes[5].

O homem é o hospedeiro definitivo e sua infecção depende do hospedeiro intermediário, o caramujo do gênero *Biomphalaria* (no caso do *S. mansoni*), habitante de lagos e locais com água parada. Os ovos excretados por humanos contaminados são ingeridos pelos caramujos e liberados posteriormente na forma de cercáreas (formas infectantes), que penetram na pele dos indivíduos ou são ingeridas com água contaminada[1,3,5,12]. A penetração na pele provoca reação local, fazendo com que as lagoas contaminadas sejam popularmente chamadas de "lagoas de coceira". Após a invasão, as cercáreas se transformam em esquitossômulos (forma imatura do parasita), que migram até os pulmões e fígado. Nos seis meses seguintes, essa formas maturam até parasitas adultos, que se fixam nos plexos venosos mesentéricos (*Schistosoma mansoni*) e vesicais (*Shistosoma haematobium*), onde ocorre reprodução sexuada, com produção de ovos que são passivamente transportados pela corrente venosa[1,3,5]. Viajando nas direções retrógrada e anterógrada os ovos dão origem aos granulomas típicos da doença, o pulmão é danificado por essa resposta inflamatória que leva à fibrose dos ramos das artérias pulmonares embolizadas[1,3,5,12]. Fechando o ciclo, os ovos são excretados pela urina ou fezes, podendo infectar novos caramujos[3,5].

O acometimento pulmonar pela esquistossomose pode ser dividido nas formas aguda e crônica. A forma aguda, também chamada síndrome de Katayama, ocorre 2 a 6 semanas após a penetração da cercárea, cursando com febre, mialgia, calafrios, perda de peso, dor abdominal, diarreia, artralgia, linfadenomegalia e hepatoesplenomegalia. No pulmão, as manifestações são dispneia, tosse seca e sibilância, associadas a opacidades micronodulares difusas e transitórias, e espessamento brônquico na radiografia simples e na TC de tórax. A consolidação alveolar é rara[1,2,5,9,12-14]. Acredita-se que os sintomas sejam secundários a imunocomplexos formados pela liberação de antígenos dos ovos do *Schistosoma*. Evidenciam-se eosinofilia e aumento de IgE sérica[1,2,14]. Se realizada broncoscopia com biópsia, pode haver infiltrado celular eosinofílico nos espaços aéreos e abscessos eosinofílicos[5]. A síndrome de Katayama é autolimitada, com regressão em

aproximadamente 2 meses, porém há descrição de insuficiência respiratória aguda e hipertensão pulmonar (HP)[1]. Como essa forma aguda ocorre antes do ciclo completo do parasita e da excreção humana dos ovos, os exames parasitológicos de fezes e urina são tipicamente negativos[3].

A forma crônica da esquistossomose é caracterizada por um padrão radiológico miliar associado a sinais de HP, podendo estar acompanhados de hipertensão portal[1,3,9]. Os ovos do parasita, após sofrerem embolização para as artérias pulmonares, originam uma resposta inflamatória com dano vascular e formação de granulomas, que são encontrados nas regiões perivasculares, peribrônquicas e nos septos alveolares. É possível a ocorrência de alveolite secundária à deposição dos ovos. A sintomatologia é inicialmente frustra, porém dispneia aos esforços e sinais de HP e cor pulmonale são os achados relacionados à forma crônica. Cerca de 25% dos pacientes com a forma hepatoesplênica terão acometimento pulmonar, porém somente 5 a 10% terão HP, mais frequentemente mulheres. A hipoxemia sem sinais de HP se justifica por fístulas arteriovenosas intrapulmonares, *shunt* porto-ulmonar ou síndrome hepatopulmonar[1]. Radiologicamente, as alterações mais comuns são padrão miliar, "vidro fosco" difuso e alterações associadas à HP[1,3,14]. O diagnóstico é feito pela demonstração de ovos em amostra de fezes (método Kato-Katz) e urina dos suspeitos. A biópsia retal é o método com maior sensibilidade. A sorologia pelo método de ELISA é recomendada com boa sensibilidade e especificidade, apresentando positividade 4 a 6 semanas após a exposição inicial. Entretanto, uma vez exposto, o indivíduo mantém sorologia positiva por muitos anos, o que inviabiliza o método para diagnóstico de reinfecção ou para acompanhamento terapêutico[1,5].

O tratamento da fase aguda (febre de Katayama) é realizado com praziquantel na dose de 20 mg/kg, por via oral, de 12 em 12 horas, por um dia. Associa-se corticoterapia nessa fase, pela natureza imunológica da doença. Oxamniquina é a droga de segunda escolha, em casos de *S. mansoni*, na dose única de 15 mg/kg, por via oral[1,2,4,5].

A fase crônica também deve ser tratada com praziquantel, mesmo se a pesquisa de fezes e a biópsia retal forem negativas, desde que o diagnóstico anatomopatológico do acometimento hepatoesplênico ou pulmonar seja compatível. A utilização de tratamento específico para a HP, como inibidores de fosfodiesterase-5 e/ou inibidores de endotelina, pode ser considerada em casos selecionados, mas faltam estudos mais robustos avaliando essa opção[15]. O transplante pulmonar se mantém como alternativa em pacientes com doença avançada[1].

Cestódeos

Echinococose pulmonar (hidatidose)

A hidatidose é uma zoonose causada pelos cestódeos *Echinococus granulosus* e *Echinococus multilocularis*, que tem nos caninos o hospedeiro definitivo, essencialmente urbana e de distribuição mundial[1,4,16]. Pela alta prevalência, o *E. granulosus* é problema de saúde pública em países das Américas do Sul e Central, África Subsaariana e Ásia, além das regiões mediterrâneas. A prevalência varia de 0,7 por 100 mil habitantes em Israel até um por mil habitantes no Quênia. A mortalidade mundial se aproxima de 0,2 por 100 mil habitantes[3,5].

Os ovos do equinococo são excretados por caninos contaminados e então ingeridos pelos hospedeiros intermediários (humanos e animais domésticos herbívoros, como porcos, ovelhas e cavalos). Eles se desenvolvem em larvas, que migram pelo sistema venoso ou linfático até o fígado e os pulmões e menos frequentemente para cérebro, ossos, sistema reprodutor e rins[1,5]. Nestes órgãos, as larvas maturam em vesículas que se desenvolvem concentricamente transformando-se num cisto, que é o estágio final de desenvolvimento nos hospedeiros intermediários, que podem ainda originar novos cistos secundários[5].

O pulmão é o segundo órgão mais acometido (depois do fígado), estando envolvido em 15 a 30% dos casos, e a infecção pulmonar está associada ao acometimento hepático em até 20% dos pacientes[1,3]. A equinococose pulmonar pode ser dividida em primária, quando as larvas se depositam diretamente nos capilares pulmonares, levando à formação de cistos pulmonares, ou secundária, por ruptura de um cisto primário hepático ou cardíaco com disseminação pulmonar hematogênica[16].

Clinicamente, a hidatidose se manifesta de acordo com a fase da infecção e com as características dos cistos pulmonares, o tamanho e a forma de disseminação. Inicialmente pode ser assintomática, posteriormente causando sintomas secundários ao crescimento, rompimento ou infecção secundária dos cistos. Estes são na maioria solitários (cerca de 80% casos) e confinados às bases pulmonares, com tamanho que varia de 1 a 20 cm[1,3,5,16]. O cisto primário intacto pode ser causa de queixas inespecíficas como dor torácica, tosse e dispneia, e em crianças com cistos gigantes pode haver distorções da arquitetura torácica[3,16]. Pode haver ainda ruptura do cisto, que pode ser completa ou comunicante[1]. Na ruptura completa, o conteúdo se espalha aos tecidos vizinhos, com disseminação do parasita. Na forma comunicante, há fistulização e drenagem brônquica para o espaço pleural ou mais raramente para a corrente sanguínea. Nesta fase, há risco de infecção cística secundária e formação de abscessos[1,16]. Sintomas como tosse, hemoptise, vômica hidática, febre, dispneia e dor torácica estão presentes, além de sintomas anafiláticos sistêmicos (em até 10% dos casos). É possível evolução para insuficiência respiratória e sepse[2,3,5,16]. Em 3,5 a 6% dos pacientes há ruptura intrapleural, levando à hidatidose pleural secundária, hidropneumotórax e empiema[5]. A hidatidose secundária é grave e potencialmente fatal, pelo embolismo pulmonar maciço a partir do rompimento de um cisto hepático, determinando lesões parenquimatosas disseminadas ou cor pulmonale agudo[1,16].

A radiografia simples de tórax revela cistos solitários ou múltiplos, com possíveis atelectasias secundárias ao crescimento[1,2,5,16]. O "sinal do crescente" é típico, mas não

patognomônico, com ar separando o endocisto da membrana exterior; o nível hidroaéreo pode estar presente em cistos infectados[1,16]. A ultrassonografia de tórax é útil por mostrar o duplo contorno dos cistos não complicados e pode ser usada em *screening* populacional por custo baixo e fácil execução, porém é mais usada no acometimento hepático que no pulmonar. A TC de tórax mostra os cistos de parede fina ou mais raramente lesão cavitada de paredes espessas (Figura 1), com preenchimento líquido e "cistos filhotes" no interior. O sinal de *water lily* é a descrição clássica do cisto roto comunicando com a árvore brônquica, com a parede flutuando na superfície líquida. O sinal do crescente também é visualizado na TC[2,5]. A observação de bolhas na parede cística é indicativa de complicações. A equinococose alveolar pode sofrer calcificações, que podem ser evidenciadas nos exames de imagem[5]. Os exames laboratoriais e testes sorológicos são ferramentas úteis quando associadas aos achados radiológicos e clínicos. A contagem eosinofílica pode estar aumentada em casos de cistos rotos, com aumento de IgE no sangue periférico[5,16]. A IgE específica é pouco útil pela frequente reação cruzada com outros helmintos[5]. Os testes sorológicos (hemaglutinação indireta, imunofluorescência indireta, imunoeletroforese e ELISA) podem ser usados, com maior sensibilidade no hepático[5]. Finalmente, há descrições de uso de PCR e anticorpos monoclonais contra antígenos de *E. granulosus* no diagnóstico precoce da infecção[5,16]. O diagnóstico microbiológico é feito com demonstração do parasita no escarro, aspirado cístico ou biópsia excisional, com coloração *acid-schiff* positiva[1].

A cirurgia é a base do tratamento para remoção do parasita e correção de lesões parenquimatosas, brônquicas e pleurais[5,9,16]. Deve ser priorizada a cirurgia conservadora, porém ressecções pulmonares são inevitáveis em até 16% dos casos[16]. Punção, aspiração dos cistos e injeções intracísticas de medicamentos são mais úteis no envolvimento hepático, não sendo recomendadas rotineiramente nas situações com acometimento pulmonar[5].

A terapia medicamentosa com albendazol, mebendazol ou praziquantel pode ser útil na doença disseminada, em pacientes com alto risco cirúrgico ou em casos de disseminação intraoperatória do parasita, por ruptura dos cistos. O tratamento deve ser mantido por no mínimo 6 meses[5,9,16].

O Quadro 2 resume o tratamento das helmintíases.

Quadro 2. Tratamento das helmintíases

Ascaridíase e ancilostomíase	Mebendazol 100 mg 2x/dia por 3 dias, via oral Albendazol 400 mg dose única, via oral
Dirofilariose	Não há tratamento específico Tratar os cães infectados
Eosinofilia tropical pulmonar	Dietilcarbamazina 6 mg/kg/dia por 6 semanas Alternativa: ivermectina 150 a 400 mcg/kg/dia por 6 semanas
Estrongiloidíase	Tiabendazol 25 mg/kg/dose 2x/dia, via oral, por 2 a 5 dias (se doença disseminada e/ou casos mais graves: 3 semanas) Alternativa: ivermectina 200 mcg/kg/dia, via subcutânea, por 14 dias
Toxocaríase	Mebendazol 100 mg 2x/dia por 7 a 21 dias, via oral Albendazol 400 mg/dia, por 7 a 21 dias, via oral
Paragominíase	Praziquantel 25 mg/kg/dose 3x/dia, via oral, por 2 a 3 dias Alternativa: triclabendazol, dose única de 10 mg/kg via oral
Esquistossomose	Fase aguda: praziquantel 20 mg/kg/dose 2x/dia via oral, por um dia + corticoterapia Alternativa: oxamniquina 15 mg/kg dose única via oral Fase crônica: praziquantel ou oxamniquina (mesmas doses), sem corticoterapia
Hidatidose	Cirurgia: conservadora ou com ressecções pulmonares maiores Considerar albendazol ou mebendazol na doença disseminada, se alto risco cirúrgico ou se disseminação intraoperatória do parasita, por no mínimo 6 meses

Protozoários

As infecções por protozoários que mais frequentemente apresentam envolvimento pulmonar são amebíase, toxoplasmose e malária.

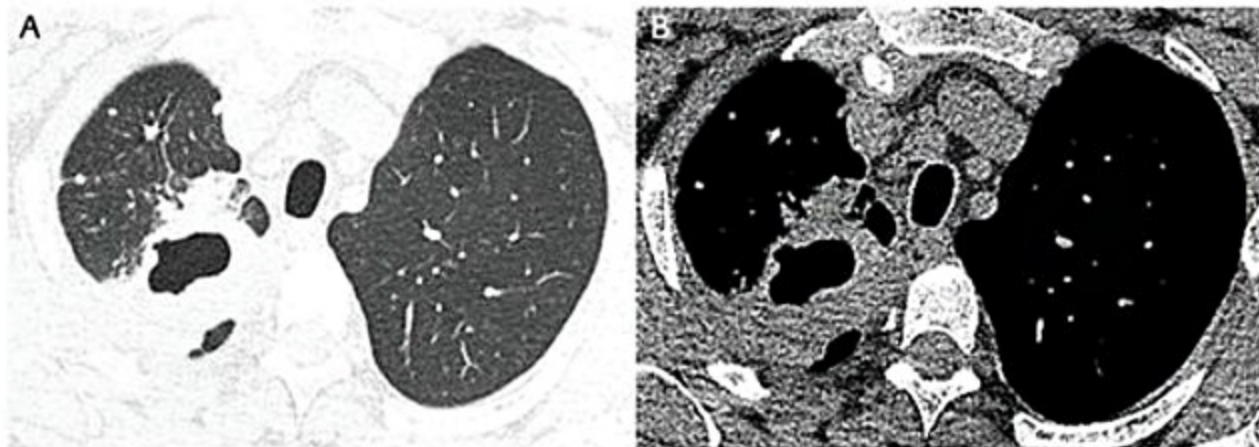



Figura 1. Lesão cavitada de paredes espessas em lobo superior direito em paciente com hidatidose. A: janela de pulmão; B: janela de mediastino.

Amebíase

Infecção causada pelo protozoário *Entamoeba histolytica*, de distribuição universal, com cerca de 500 milhões de infectados em todo mundo. É a terceira causa mais comum de morte por infecção parasitária, após a malária e a esquistossomose[1,17]. A doença está relacionada a precárias condições higiênico-sanitárias, portanto, mais comum em países menos favorecidos do ponto de vista socioeconômico. Além disso, atinge mais frequentemente indivíduos do sexo masculino, nas terceira e quarta décadas de vida[17].

A amebíase é adquirida a partir da ingestão de comida e água contaminadas com cistos do protozoário. Posteriormente, atingem o intestino grosso, onde se transformam em trofozoítas, que podem penetrar na parede da mucosa e atingir as veias mesentéricas, seguindo até o fígado via circulação portal[1,17].

A forma pleuropulmonar é a segunda manifestação extraintestinal mais frequente, após a amebíase hepática, na maioria das vezes secundária ao abscesso hepático amebiano, que, por contiguidade, pode induzir a uma resposta inflamatória do diafragma, da pleura e da pulmão adjacentes[2,9,17]. Além disso, é possível a ruptura para o espaço pleural, com formação de empiema, ou diretamente para o pulmão, com evolução para abscesso pulmonar. Acomete mais frequentemente o lobo hepático direto e, consequentemente, são os mais atingidos o lobo inferior pulmonar e o espaço pleural direito. Raramente é bilateral[17,18]. Pode ocorrer a partir de disseminação hematogênica, sem envolvimento hepático[17].

Clinicamente, pode haver dor pleurítica e em quadrante superior de abdome à direita (com possível irradiação para ombro e região interescapular), além de dispneia, febre e tosse seca ou com eliminação de expectoração achocolatada, geralmente de evolução arrastada. As alterações mais comuns na radiografia de tórax são elevação do hemidiafragma ipsilateral, hepatomegalia, derrame pleural de volume variável, e consolidação e lesão cavitada com ou sem nível hidroaéreo no parênquima pulmonar[2,17].

Devem ser solicitadas pelo menos três amostras de fezes para pesquisa de cistos e trofozoítas, mas a positividade na forma pleuropulmonar é baixa[17,19]. Ultrassonografia e TC de tórax são os exames indicados na presença de derrame loculado. Anticorpos séricos antiameba por ELISA, hemaglutinina ou imunofluorescência indireta auxiliam o diagnóstico[9,17]. O encontro de *Entamoeba histolytica* no LBA, escarro, líquido pleural ou em aspirado hepático confirma o diagnóstico[2,19].

Metronidazol na dose de 750 mg por via oral ou endovenosa, três vezes ao dia, por 10 dias, é o tratamento de escolha. Tinidazol também pode ser utilizado. Está indicada a drenagem na presença de empiema pleural[1,9,17].

Toxoplasmose

Infecção causada pelo *Toxoplasma gondii*, parasita intracelular de distribuição universal. Na maioria das vezes, a toxoplasmose evolui de maneira assintomática. A infecção ocorre pela ingestão de oocistos presentes em alimentos contaminados com fezes de gatos. Esses oocistos são degradados por enzimas digestivas e liberam taquizoítas, que invadem as células da mucosa intestinal e a seguir se disseminam por via hematogênica[1,20]. Na fase ativa da infecção, os taquizoítas rompem as células infectadas e passam a invadir outras células. Na forma latente, permanecem viáveis continuamente e podem reativar na deficiência imunológica[1].

O pulmão pode ser acometido na forma adquirida do imunocompetente ou na forma reativada ou adquirida do imunodeprimido. No indivíduo sem deficiência imunológica, pode manifestar-se como pneumonia, com febre, tosse, dispneia e estertores crepitantes no exame físico, eventualmente com insuficiência respiratória aguda. Espessamento dos septos interlobulares, opacidades retículo-nodulares e áreas em "vidro fosco" são as manifestações radiológicas mais comuns (Figura 2). No imunodeprimido, a apresentação clínico-radiológica é semelhante, mas o diagnóstico diferencial é ampliado. É fundamental a instituição precoce do tratamento[1].

O diagnóstico é baseado na identificação dos trofozoítas no LBA ou em amostra de tecido pulmonar[1].

Sulfadiazina associada à pirimetamina é o tratamento de escolha, na dose de 25 a 50 mg de pirimetamina ao dia ou 2 a 4 g de sulfadiazina (divididos em 4 doses), por via oral, em imunocompetentes. Em imunodeprimidos, a dose diária é de 75 mg de pirimetamina ou 4 a 6 g de sulfadiazina (dividido em 4 doses). Deve-se associar ácido folínico, na dose de 10 a 25 mg ao dia, para evitar toxicidade hematológica associada à pirimetamina. O esquema deve ser mantido por 3 a 6 semanas. Clindamicina e azitromicina são opções à sulfadiazina. O tratamento está indicado para os imunocompetentes com manifestações clínicas significativas e para todos os que apresentam deficiência imunológica[1].

Figura 2. Áreas com espessamento de septos interlobulares e "vidro fosco" em paciente imunocompetente com toxoplasmose pulmonar.

Malária

Infecção provocada pelos protozoários *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale* ou *Plasmodium malariae*, é causa importante de óbito em países menos desenvolvidos, principalmente em regiões tropicais, acometendo cerca de 300 a 400 milhões de pessoas ao ano no mundo, das quais 2 a 3 milhões apresentam evolução fatal[1,2,21]. Moradores de áreas endêmicas, indivíduos provenientes ou que viajaram para esses locais têm risco de apresentar a doença[1].

A infecção tem origem a partir da picada da fêmea do mosquito *Anopheles*, que injeta a forma esporozoíta do *Plasmodium* na corrente sanguínea[1,2]. No fígado, os esporozoítas se transformam em merozoítas e, após ruptura dos hepatócitos, invadem as hemácias, onde se maturam em esquizontes. A lise das hemácias libera novos merozoítas, com perpetuação do ciclo (essa fase de hemólise é a principal característica fisiopatológica da doença)[1].

O acometimento pulmonar, raro em crianças, está mais comumente relacionado à infecção pelo *Plasmodium falciparum*, que é a espécie que geralmente provoca a malária grave[1,2]. Esse parasita tem o potencial de causar quadros mais graves em função de duas características principais: pode infectar a hemácia de qualquer idade, aumentando a capacidade de hemólise; e as hemácias infectadas aderem ao endotélio capilar, promovendo a lesão, o que ocorre inclusive nos pulmões, processo conhecido como sequestração[1,2,22]. Associado a isso, ocorre liberação de mediadores inflamatórios locais, contribuindo para lesão endotelial, com posterior aumento da permeabilidade capilar, edema alveolar e hemorragia[1,21]. Na avaliação histopatológica, evidencia-se, além do edema e da hemorragia, a formação de áreas de membrana hialina, confirmando o quadro de lesão pulmonar aguda[1].

É fundamental o diagnóstico e o tratamento precoces das infecções por *P. falciparum* para redução da mortalidade[2]. A insuficiência de múltiplos órgãos tem sido cada vez mais observada, em função do aumento da transmissão desse parasita e da maior resistência aos agentes antimaláricos disponíveis[21].

O quadro clínico tem início agudo, variando desde tosse seca isolada até edema pulmonar não cardiogênico e síndrome do desconforto respiratório agudo, que é um preditor de mortalidade na malária grave[1,2,9]. Febre, tosse, hemoptoicos e dispneia são as manifestações mais frequentes[1]. Insuficiência renal aguda, anemia grave e gravidez são fatores predisponentes para síndrome do desconforto respiratório agudo, que muitas vezes se manifesta 1 a 5 dias após início do tratamento, quando a parasitemia desaparece ou está diminuindo, reforçando a origem inflamatória nessa situação[1,21,22]. Com relação ao quadro hemodinâmico, observa-se padrão hiperdinâmico, com índice cardíaco elevado, resistência vascular sistêmica e pulmonar reduzidas, e pressão capilar pulmonar normal[1].

Além disso, é possível a ocorrência de manifestações pulmonares na malária *vivax* e *ovale*, além da *falciparum*, como tosse, obstrução de pequenas vias aéreas e redução da capacidade de difusão, relacionadas não apenas à obstrução da microvasculatura pelas hemácias parasitadas, mas também ao processo inflamatório nas vias aéreas[22].

Os sinais radiológicos observados são aqueles relacionados a lesão pulmonar aguda e hemorragia alveolar, como opacidades alveolares difusas, além de derrame pleural[1].

Para o diagnóstico, além do quadro clínico, é fundamental a avaliação epidemiológica, principalmente em indivíduos com febre de origem indeterminada e que viajaram para regiões endêmicas. A confirmação é feita pela detecção microscópica do parasita em gota de sangue espesso e a quantificação do parasita sequestrado pode ser feita por ELISA, medindo-se um antígeno específico, a proteína rica em histidina II (HRP II)[1,2,21].

O tratamento é baseado em suporte ventilatório, muitas vezes pela utilização de estratégias protetoras de ventilação para não agravar o dano alveolar, além de maiores valores de pressão positiva ao final da expiração (PEEP) para controle da hemorragia alveolar, com o cuidado para não se agravar o edema cerebral, que está frequentemente presente. Ventilação não invasiva com pressão positiva pode ser tentada. A mortalidade é alta (40 a 70%) na presença de insuficiência respiratória aguda[1]. Quinino é a medicação de escolha na malária por *P. falciparum*, inclusive quando há envolvimento pulmonar, na dose inicial de 20 mg/kg, por via endovenosa, em 4 horas, seguida da infusão de 10 mg/kg, a cada 8 horas, até a melhora, quando se deve passar para via oral, totalizando 10 dias[21]. Outras opções incluem a quinidina e derivados da artemisina[2]. É cada vez mais frequente a resistência à cloroquina, devendo-se, portanto, evitar a administração. A realização de exsanguineotransfusão é controversa[21].

O Quadro 3 resume o tratamento das infecções por protozoários.

Quadro 3. Tratamento das infecções por protozoários

Amebíase	Metronidazol 750 mg 3x/dia por 10 dias (via oral ou endovenosa) Drenagem pleural (se empiema)
Toxoplasmose	Sulfadiazina + pirimetamina + ácido folínico (10-25 mg/dia) por 3 a 6 semanas Imunocompetentes: pirimetamina (25-50 mg/dia) ou sulfadiazina (2-4 g/dia, em 4 doses) por via oral Imunodeprimidos: pirimetamina (75 mg/dia) ou sulfadiazina (4 a 6 g/dia) Opções à sulfadiazina: clindamicina e azitromicina
Malária	Quinino 20 mg/kg por via endovenosa em 4 horas, seguida da infusão de 10 mg/kg a cada 8 horas, passando para via oral após melhora, por 10 dias Opções: quinidina e derivados da artemisina

Considerações finais

É necessário estar atento para a ocorrência de parasitoses pulmonares, principalmente no contexto epidemiológico sugestivo, como moradores ou viajantes para áreas endêmicas, habitantes de países com precárias

condições socioeconômicas e higiênico-sanitárias, ou imunodeprimidos portadores de aids ou não, sintomáticos ou não, devido à importância de se estabelecer diagnóstico e tratamento precoces, o que determina um melhor prognóstico.

As manifestações clínicas, do ponto de vista respiratório, variam desde doença assintomática até a ocorrência de franca insuficiência respiratória, com alta mortalidade, de acordo com o parasita e com a situação imunológica do hospedeiro. Na ascaridíase e na ancilostomíase, pode ocorrer a síndrome de Löffler, com eosinofilia e infiltrados radiológicos transitórios. Nódulos subpleurais, como áreas de infarto pulmonar, são as alterações mais frequentes na dirofilariose pulmonar e na paragominíase, enquanto na eosinofilia tropical pulmonar o quadro pulmonar é semelhante à síndrome de Löffler. O *Strongyloides stercoralis* pode estar associado à síndrome de Löffler e na estrongiloidíase disseminada pode haver insuficiência respiratória, até mesmo com síndrome do desconforto respiratório agudo. HP é a manifestação mais importante associada à esquistossomose com acometimento respiratório. Cistos pulmonares isolados ou múltiplos são os achados pulmonares classicamente associados à hidatidose.

Com relação ao acometimento pulmonar associado aos protozoários, a amebíase pode apresentar manifestações pleuropulmonares, geralmente secundárias ao envolvimento hepático; a toxoplasmose pode apresentar pneumonia, com ou sem insuficiência respiratória; e na malária associada ao *Plasmodium falciparum* pode haver lesão pulmonar aguda, com edema e hemorragia alveolar.

A prevenção continua sendo a principal estratégia para a erradicação dessas doenças. Melhora das condições higiênico-sanitárias, tratamento das pessoas infectadas (fontes de transmissão) e a possibilidade de utilização de vacinas são peças importantes no controle das parasitoses.

Referências bibliográficas

1. Carvalho CRR, Grunaer-Andrade M, Schettino GPP. Lung Disease Induced by Parasites. Clin Pulm Med. 1998;5(2):93-103.
2. Vijayan VK. How to diagnose and manage common parasitic pneumonias. Curr Opin Pulm Med. 2007;13:218-24.
3. Pérez-Arellano JL, Andrade MA, López-Abán J, Carranza C, Muro A. Helminths and the Respiratory System. Arch Bronconeumol. 2006;42(2):81-91.
4. Doenças infecciosas e parasitárias: Guia de Bolso. 6th ed. Brasília: Ministério da Saúde, Brasil; 2006.
5. Chitkara RK, Krishna G. Parasitic Pulmonary Eosinophilia. Sem Resp Crit Care Med. 2006;27(2):171-84.
6. Hotez PJ, Brooker S, Bethony JM, Bottazzi ME, Loukas A, Xiao S. Hookworm Infection. N Engl J Med. 2004;351:799-807.
7. Akuthota P, Weller PF. Eosinophilic pneumonias. Clin Microbiol Rev. 2012;25(4):649-60.
8. Vijayan VK. Tropical pulmonary eosinophilia: pathogenesis, diagnosis and management. Curr Opin Pulm Med. 2007;13:428-33.
9. Vijayan VK. Parasitic lung infections. Curr Opin Pulm Med. 2009;15:274-82.
10. Ranasuriya G, Mian A, Boujaoude Z, Tsigrelis C. Pulmonary toxocariasis: a case report and literature review. Infection. 2014;42(3):575-8.
11. Kim TS, Han J, Shim SS, Jeon K, Koh WJ, Lee I, et al. Pleuropulmonary paragonimiasis: CT findings in 31 patients. AJR. 2005;185(3):616-21.
12. Ross AG, Bartley PB, Sleigh AC, Olds GR, Li Y, Williams GM, McManus DP. Schistosomiasis. N Engl J Med. 2002;346:1212-20.
13. Rocha MO, Rocha RL, Pedroso ER, Greco DB, Ferreira CS, Lambertucci JR, et al. Pulmonary manifestations in the initial fase of schistosomiasis mansoni. Rev Inst Med Trop S Paulo. 1995;37(4):311-8.
14. Boueri FMV, Barbas Filho JV, Kawakama JI, Carvalho CRR. High resolution computed tomography in pulmonary shistosomiasis (abstract). Am J Resp Crit Care Med. 1995;151:A201.
15. Fernandes CJ, Dias BA, Jardim CV, Hovnanian A, Hoette S, Morinaga LK, et al. The role of target therapies in schistosomiasis-associated pulmonary hypertension. Chest. 2012;141(4):923-8.
16. Kilani T, El Hammami S. Pulmonary hydatid and other lung parasitic infections. Curr Opin Pulm Med. 2002;8:218-23.
17. Shamsuzzaman SM, Hashiguchi Y. Thoracic amebiasis. Clin Chest Med. 2002;23:479-92.
18. Adams EB, MacLeod IN. Invasive amebiasis. Amebic liver abscess and its complications. Medicine (Baltimore). 1977;56:325-34.
19. Reed SL. Amebiasis: an uptodate. Clin Infect Dis. 1992;14:385-93.
20. Pomeroy C, Filice GA. Pulmonary toxoplasmosis: a review. Clin Infect Dis. 1992;14:863-70.
21. Mishra SK, Mohanty S, Mohanty A, Das BS. Management of severe and complicated malaria. J Postgrad Med. 2006;52(4):281-7.
22. Anstey NM, Jacups SP, Cain T, Pearson T, Ziesing PJ, Fisher DA, et al. Pulmonary manifestations of uncomplicated falciparum and vivax malariae: cough, small airways obstruction, impaired gas transfer, and increased pulmonary phagocytic activity. J Infect Dis. 2002;185:1326-34.

9 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)

Rafael Stelmach
Frederico Leon Arrabal Fernandes
Regina Maria Carvalho-Pinto
Alberto Cukier

SUMÁRIO

Introdução e definições

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) se caracteriza por limitação crônica ao fluxo aéreo que não é totalmente reversível, sendo frequentemente progressiva e associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões à inalação de partículas ou gases nocivos[1-3]. Ocorre piora da função pulmonar ao longo do tempo, mesmo que o indivíduo não se exponha mais aos fatores de risco e utilize o melhor tratamento disponível, determinando limitações na realização de atividades diárias e impacto psicossocial negativo[2]. Apesar dessa evolução, é considerada uma morbidade que pode ser prevenida e tratada[2], uma vez que o declínio da função não ocorre em todos os portadores de DPOC[4].

As alterações não se restringem ao trato respiratório, podendo ocorrer também efeitos sistêmicos adversos, como baixo índice de massa corporal e repercussões sobre a musculatura esquelética, principalmente nos pacientes com doença em estágio mais avançado. Além disso, portadores de DPOC têm maior prevalência de infarto agudo do miocárdio, angina, osteoporose, diabete, infecções respiratórias, glaucoma, distúrbios do sono e neoplasia pulmonar[2,3].

Dados epidemiológicos

É uma doença altamente prevalente, apesar de ainda ser subdiagnosticada e subestimada. É atualmente uma das principais causas de morte no mundo, estimando-se que será a terceira em 2020[2], a sexta no Brasil, determinando importante impacto socioeconômico[1,2,5]. Dados nacionais a identificam como uma das cinco maiores causas de internação no sistema público de saúde[1,6]. A prevalência na cidade de São Paulo varia de 6 a 15,8% na população com idade igual ou superior a 40 anos. A prevalência menor é observada quando se utiliza a relação VEF_1/CVF abaixo de 0,70 (VEF_1: volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF: capacidade vital forçada) e VEF_1 abaixo de 80%, e a maior quando se utiliza apenas a relação VEF_1/CVF abaixo de 0,70. A maioria se apresentava nos estágios iniciais da doença e não havia sido diagnosticada previamente[1,7-9]. A incidência da doença foi maior em homens que em mulheres e aumenta acentuadamente com a idade. As diferenças em relação a sexo possivelmente se relacionam à maior prevalência do tabagismo no passado e à maior exposição ocupacional dos homens. Com o aumento do tabagismo entre as mulheres, esses dados têm se modificado com igual prevalência entre os gêneros[2,4].

Etiologia e fisiopatologia

A doença geralmente tem origem a partir da interação de fatores ambientais e do hospedeiro (Quadro 1). Os fatores do hospedeiro que favorecem o desenvolvimento de DPOC são alterações genéticas, cuja principal representante é a deficiência de alfa-1-antitripsina, presença de hiperresponsividade brônquica, desnutrição, prematuridade e redução do crescimento pulmonar durante a gestação e infância[2,4,10].

Tabagismo é o principal fator de risco ambiental e em geral relaciona-se a qualquer tipo de fumo, e o risco é maior com o aumento progressivo do consumo[2,10]. Entretanto, entre diferentes tabagistas com a mesma carga de consumo, apenas alguns irão desenvolver a doença, sugerindo que não só a carga, mas também fatores genéticos relacionados modificam o risco[2]. Outros fatores ambientais de risco são a exposição à poeira ocupacional (indústrias de borracha, plásticos, couro, têxtil, moagem de grãos, produtos alimentícios, entre outros segmentos de produção), a irritantes químicos e à poluição extra e intradomiciliar (aquecedores e fogão de lenha) e a ocorrência de infecções respiratórias graves na infância[1,2].

Na DPOC, ocorre inflamação crônica das vias aéreas centrais e periféricas, parênquima e vasos pulmonares em resposta à inalação de partículas e gases nocivos, com acúmulo principalmente de macrófagos, neutrófilos e linfócitos T (sobretudo CD8)[3,10]. Essas células inflamatórias, quando ativadas, liberam vários mediadores (leucotrieno B4, interleucina 8, fator de necrose tumoral alfa, entre outros), que são capazes de lesar estruturas pulmonares e manter a inflamação neutrofílica, levando a um cíclico processo de destruição e reparação[2,4,10]. Outros processos importantes na fisiopatologia da doença são o desequilíbrio entre proteinases e antiproteinases nos pulmões (com predomínio das primeiras) e o estresse oxidativo[3,10]. A Figura 1 resume os mecanismos inflamatórios descritos.

Nas vias aéreas centrais, ocorre infiltração de células inflamatórias no epitélio, hipertrofia e hiperplasia de glândulas mucosas, com hipersecreção de muco, e redução do número de cílios. Nas vias aéreas periféricas (menores que 2 mm de diâmetro), ocorrem ciclos repetidos de lesão e reparo de suas paredes, promovendo remodelamento estrutural, por meio da deposição de colágeno e formação de tecido cicatricial, além de aumento da musculatura lisa, o que reduz o lúmen, levando à obstrução fixa[2,4].

Linfócito CD8+
Macrófago alveolar
?
TNF α
IL-8
LTB4
MMPs
Neutrófilos
Elastase - catepsinas
Matriz metaloproteinase
Inibidores proteases
Proteases
Alfa -1- AT
Inibidor leucoprotease
Inibidor tissular MMP
Enfisema
Hipersecreção mucosa

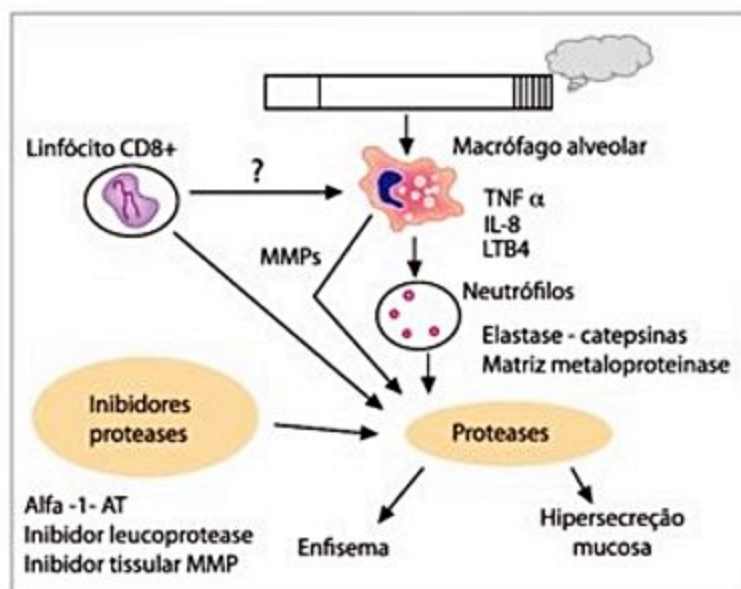



Figura 1. Mecanismos inflamatórios da DPOC. A fumaça do cigarro estimula uma série de eventos celulares com a ação preponderante de neutrófilos. A liberação maciça de proteases desses neutrófilos produz destruição do parênquima pulmonar – levando ao enfisema – e hiper-secreção de muco (típica da bronquite crônica). Ao mesmo tempo parece haver uma falha nos sistemas de bloqueio das proteases – talvez de origem genética – que permite maior lesão broncopulmonar por amplificação da ação das proteases.
alfa-1-AT: alfa-1-antitripsina; IL-8: interleucina 8; LTB4: leucotrieno B4; MMP: metaloproteinases; TNF: fator de necrose tumoral.

O principal mecanismo para a destruição do parênquima pulmonar, em geral envolvendo inicialmente as regiões superiores e, com o avançar da doença, todo o pulmão, inclusive com destruição do leito capilar pulmonar, é o desequilíbrio entre proteinases e antiproteinases (desencadeado por fatores genéticos ou por ação de células e mediadores inflamatórios). Estresse oxidativo também é um fator contributivo[2].

Na vasculatura pulmonar, ocorre espessamento da íntima, seguido por hipertrofia da musculatura lisa e infiltração de células inflamatórias e colágeno na parede dos vasos, o que ocorre precocemente na história natural da doença[2].

Resumidamente, os componentes que, em graus variáveis, concorrem para a determinação da obstrução ao fluxo aéreo na DPOC são: espessamento da parede brônquica, fibrose peribronquiolar, aumento da quantidade de muco intraluminal, alterações das pequenas vias aéreas, perda da retração elástica pulmonar, perda dos pontos de fixação das vias aéreas terminais aos alvéolos (Figura 2).

As alterações descritas determinam hipersecreção de muco e disfunção ciliar, levando a tosse e expectoração crônica. Limitação ao fluxo aéreo, mais bem avaliada pela espirometria, é um ponto fundamental no diagnóstico da doença, ocorrendo por obstrução fixa, com aumento da resistência nas vias aéreas. Em quadros mais avançados, ocorre redução da capacidade pulmonar para trocas gasosas, produzindo hipoxemia e posteriormente hipercap-

Quadro 1. Fatores do hospedeiro e ambientais que podem estar relacionados à origem da DPOC

Hospedeiro	Ambiental
▪ Genético (deficiência de alfa-1-antitripsina, bronquite crônica)	▪ Tabagismo
▪ Asma/hiper-responsividade brônquica	▪ Poeira ocupacional
▪ Crescimento pulmonar reduzido	▪ Infecções respiratórias graves (na infância, tuberculose)
▪ Desnutrição (*status* socioeconômico)	▪ Irritantes químicos
▪ Prematuridade	▪ Poluição do ar intra e extradomiciliar

■ **Figura 2.** Biópsia a céu aberto de paciente portador de DPOC. Nota-se o alargamento dos espaços aéreos distais, enfisema (EF), decorrente do rompimento de septos interalveolares (SI). Existe perda de suporte pulmonar das estruturas vasculares e brônquicas com a destruição dos septos e a formação do enfisema. A via aérea desse paciente encontra-se obstruída tanto pelos fenômenos endobrônquicos quanto pela perda de estrutura elástica pulmonar, que impede a tração radial deles.
Fonte: Imagem obtida no Departamento de Patologia da FMUSP, cedida pela Dra. Marisa Dolhnikoff.

■ **Figura 3.** Patogênese da doença pulmonar obstrutiva crônica – eventos-chave.
Adaptada do Guia latino-americano de DPOC[4].

nia, em função de obstrução das vias aéreas periféricas, destruição do parênquima e alterações vasculares. Hipertensão pulmonar, que é a principal complicação cardiovascular da doença, e *cor pulmonale*, em geral se desenvolvem tardiamente e pioram o prognóstico[2].

As exacerbações (ou crises/ataques) de DPOC podem ocorrer com certa frequência desencadeadas por infecções virais e/ou bacterianas, exposição ambiental ou por razão não identificada. As infecções agravam a inflamação e pioram o padrão respiratório pela maior redução do fluxo aéreo, represamento de ar intrapulmonar, hiperinsuflação e, eventualmente, hipoxemia[2,4]. A presença de comorbidades como pneumonia, tromboembolismo pulmonar e insuficiência cardíaca pode mimetizar ou agravar uma exacerbação. A presença de comorbidades é frequente em portadores de DPOC e tem grande impacto na qualidade de vida e sobrevida. A obstrução crônica ao fluxo aéreo e hiperinsuflação afetam troca gasosa e a função cardíaca[2,4]. Admite-se que os mediadores inflamatórios circulantes contribuam para a perda de massa muscular e caquexia, e possam desencadear ou contribuir para comorbidades como insuficiência coronariana, insuficiência cardíaca, osteoporosoe, anemia, diabete, síndrome metabólica e depressão[2,4] (Figura 3).

Quadro clínico (Quadro 2)

História e exame físico têm pouca capacidade de predizer as alterações obstrutivas evidenciadas em exames de função pulmonar, uma vez que as manifestações clínicas geralmente acontecem quando a função já está bastante comprometida (VEF_1 abaixo de 50%).

História clínica

Além da exposição aos fatores de risco descritos, um paciente típico de DPOC apresenta inicialmente tosse e expectoração crônicas, que frequentemente precedem em muitos anos o desenvolvimento de limitação ao fluxo aéreo[2,3]. A tosse ocorre primeiramente de modo intermitente e a seguir passa a acontecer durante todo o dia[1]. A seguir, o indivíduo desenvolve dispneia, que é o sintoma que na maioria das vezes o leva a procurar atendimento médico, que acontece progressivamente aos esforços e até durante o repouso, de modo persistente, determinando limitação funcional, piora da qualidade de vida e do prognóstico[1]. Uma das formas para classificação da dispneia é a escala do Medical Research Council (MRC), que também tem implicações prognósticas:

- 0 – dispneia apenas para exercícios extenuantes;
- 1 – dispneia quando apressa o passo ou para subir escadas ou ladeiras;
- 2 – anda mais lentamente que pessoas da mesma faixa etária ou precisa parar quando anda no próprio passo;
- 3 – precisa parar quando caminha 100 metros no plano ou após poucos minutos no plano;
- 4 – dispneia para se vestir ou para tomar banho sozinho ou tem dispneia que o impede de sair de casa[1,11].

Sibilância e sensação de opressão torácica também são sintomas possíveis. Emagrecimento e redução do apetite podem ocorrer em fases mais avançadas[2].

Exame clínico

O exame físico na maioria dos casos se apresenta normal ou pouco alterado. Os achados de tórax enfisematoso (com aumento do diâmetro anteroposterior), redução da mobilidade pulmonar, hiper-sonoridade à percussão, frêmito toracovocal e murmúrio vesicular diminuídos difusamente são encontrados geralmente quando a função pulmonar já está bastante comprometida. Taquipneia, respiração com lábios semicerrados e utilização de musculatura acessória são evidenciadas tardiamente. Pode-se observar expiração prolongada e estertores finos durante toda a inspiração. As bulhas cardíacas são normo ou hipofonéticas. Com o progredir da doença, desenvolve-se *cor pulmonale*, com identificação de turgência jugular, hepatomegalia e edema de membros inferiores, além de segunda bulha cardíaca em foco pulmonar hiperfonética, sugestiva de hipertensão pulmonar[2].

Tabela 1. Classificação da doença

Estágio	Definição
▪ 1 (DPOC leve)	▪ $VEF_1/CVF < 70\%$; VEF_1 pós-BD ≥ 80% normal previsto ▪ Com ou sem sintomas crônicos
▪ 2 (DPOC moderada)	▪ $VEF_1/CVF < 70\%$; VEF_1 pós-BD ≥ 50% e < 80% normal previsto ▪ Com ou sem sintomas crônicos
▪ 3 (DPOC grave)	▪ $VEF_1/CVF < 70\%$; VEF_1 pós-BD ≥ 30% e < 50% normal previsto ▪ Com ou sem sintomas crônicos
▪ 4 (DPOC muito grave)	▪ $VEF_1/CVF < 70\%$; VEF_1 pós-BD < 30% ou VEF_1 pós-BD < 50% normal previsto + insuficiência respiratória crônica ($PaO_2 < 60$ mmHg em ar ambiente e no nível do mar)

BD: broncodilatação; CVF: capacidade vital forçada; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; PaO_2: pressão arterial de oxigênio; VEF_1: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Diagnóstico

O diagnóstico é baseado numa história de exposição aos fatores de risco associados à presença de limitação ao fluxo aéreo que não é totalmente reversível, com ou sem sintomas. Nesse contexto, a espirometria é fundamental, devendo ser realizada preferencialmente na fase estável da doença, em que a relação VEF_1/CVF menor que 70% após broncodilatação confirma a presença de limitação ao fluxo aéreo[1-3,11]. O VEF_1 após broncodilatação, quando analisado isoladamente, tem sido utilizado na determinação do estágio da doença e, além disso, a velocidade de redução anual dessa variável é o marcador prognóstico mais fidedigno nesses pacientes[2]. A espirometria é indispensável para classificação da doença, pela intensidade da obstrução (Tabela 1), que tem implicações terapêuticas e prognósticas[2].

Teste de reversibilidade ao broncodilatador na espirometria pode ser positivo na DPOC, sendo importante para classificação e para guiar o tratamento, mas a resposta negativa ao teste não prediz ausência de resposta ao tratamento a ser instituído[2,12].

Além do VEF_1, a intensidade da dispneia (escala do MRC) e de sintomas, a capacidade de realização de atividades físicas[13], o impacto sobre a qualidade de vida, as exacerbações e as comorbidades também têm relação com o prognóstico e com o risco de óbito por qualquer causa e por causas respiratórias[2,4,12]. A associação dessas variáveis pode ser utilizada para estratificação de gravidade, assistência com generalista ou especialista e tratamento personalizado[4] (Figura 4).

Quadro 2. Quadro clínico do paciente com DPOC

História	Exame físico – casos graves
▪ Exposição aos fatores de risco ▪ Tosse e expectoração crônica ▪ Dispneia progressiva aos esforços ▪ Sibilância ▪ Opressão torácica	▪ Aumento do diâmetro anteroposterior do tórax ▪ Hipertimpanismo à percussão ▪ Frêmito toracovocal e murmúrio vesicular reduzidos difusamente ▪ Estertores finos inspiratórios ▪ Edema, hepatomegalia e estase jugular

Gasometria arterial está indicada em todo indivíduo que apresentar em ar ambiente saturação periférica de oxigênio menor que 90% à oximetria de pulso, sendo realizada periodicamente e sempre que houver exacerbação[1,2].

Radiografia de tórax raramente é diagnóstica, mas está indicada de rotina principalmente para afastar a presença de neoplasia pulmonar. De maneira semelhante ao exame físico, os achados sugestivos da DPOC só ocorrem na doença avançada. Nessa fase, evidenciam-se hipertransparência dos campos pulmonares, pobreza da trama broncovascular que se acentua do hilo para a periferia, rebaixamento e retificação dos hemidiafragmas, alargamento dos espaços intercostais e silhueta cardíaca menor e verticalizada (Figura 5A). Em perfil, mais dados são fornecidos quanto à posição do diafragma e aumento do espaço aéreo retroesternal (maior que 2,5 cm) e do diâmetro anteroposterior do tórax são observados (Figura 5B). Outra alteração é a pouca modificação da posição do diafragma ao se comparar as radiografias em inspiração e em expiração[1-3].

Tomografia computadorizada de tórax está indicada nas situações de dúvida diagnóstica ou quando um procedimento cirúrgico, como cirurgia redutora de volume ou bulectomia, estiver sendo programado (Figura 6)[1,2].

Dosagem de alfa-1-antitripsina está recomendada nos casos de enfisema pulmonar diagnosticado antes dos 45 anos de idade, quando não houver fator de risco conhecido para DPOC, quando o enfisema predominar em região basal, associado ou não a bronquiectasias, ou se houver história familiar da doença[1].

As determinações da capacidade pulmonar total (CPT), da capacidade residual funcional (CRF), do volume residual (VR) e da capacidade de difusão do monó-

Passos		Avaliação	Variáveis	Classificação da gravidade: Leve	Moderada	Grave	Muito grave
Passo 1	Gravidade	Impacto clínico e funcional	Dispneia (mMRC)	0/1	2	3	4
			Grau de obstrução (% FEV, pós-BD)	> 80	80-50	50-30	< 30
Passo 2		Exacerbações e hospitalizações (últimos 12 meses)	História de exacerbações			≥ 2 exacerbações ou ≥ 1 hospitalização por exacerbação*	
Passo 3	Comorbidade		Insuficiência cardíaca congestiva, arritmias, cardiopatia isquêmica, diabete, ansiedade, câncer, cirrose, doença úlcero-péptica, fibrose pulmonar				
Passo 4	Prognóstico		Índice BODE	0-6		7 a 10	

* Exacerbações moderadas-graves (que requerem o uso de corticosteroides sistêmicos e/ou antibióticos).

Figura 4. Estratificação da gravidade da doença pulmonar obstrutiva crônica - etapas (passos) - associação de critérios e indicação de manejo de atenção ao paciente. Índice BODE - escala que pontua a gravidade do índice de massa corpórea (IMC), obstrução de vias aéreas (VEF_1), grau de dispneia e distância caminhada (6 minutos).
Azul claro: atenção primária; azul escuro: atenção especializada. Adaptada do Guia latino-americano de DPOC[4].

A B

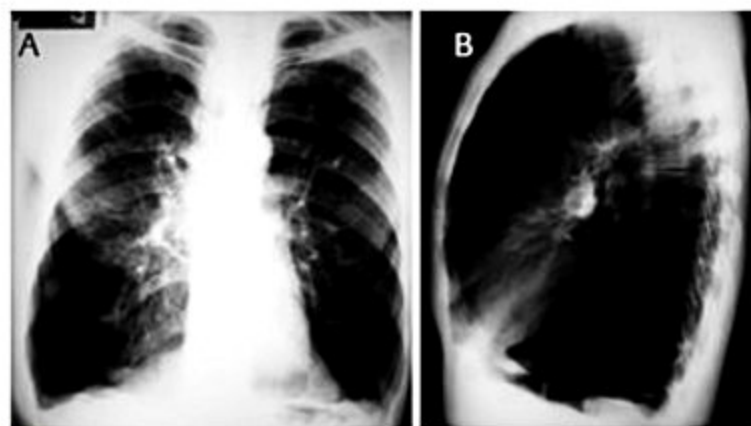



Figura 5. A: Radiografia de tórax em posteroanterior de portador de DPOC demonstrando hipertransparência pulmonar, pobreza da trama broncovascular e alargamento dos espaços intercostais. B: Radiografia de tórax em perfil de portador de DPOC demonstrando retificação do diafragma e aumento do espaço aéreo retroesternal e do diâmetro anteroposterior do tórax.

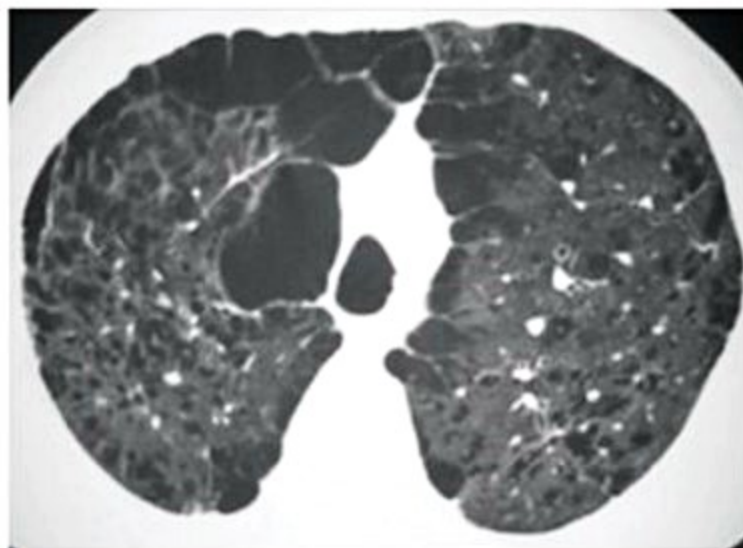



Figura 6. Tomografia computadorizada de tórax de portador de DPOC evidenciando áreas de enfisema bilateralmente e bolhas mais proeminentes em pulmão direito.

xido de carbono (DLCO) permitem uma melhor avaliação dos pacientes com DPOC, sendo possível constatar aumento da CPT, do VR e da CRF e redução da DLCO[1,8]. São importantes especialmente na avaliação pré-operatória e se houver dúvida diagnóstica[2].

Eletrocardiograma e ecocardiograma estão indicados nos casos em que houver suspeita de hipertensão pulmonar, que é a principal complicação cardiovascular da doença, e *cor pulmonale*, que em geral se desenvolvem tardiamente e pioram o prognóstico[1].

Durante o acompanhamento, espirometria com teste de broncodilatação, radiografia de tórax e gasometria arterial (na indicação citada e para os que estão em uso contínuo de suplementação de oxigênio) são realizadas anualmente.

A DPOC é uma doença heterogênea. Quase um terço dos pacientes são assintomáticos e existe uma grande variação no declínio da função pulmonar e na frequência das exacerbações. Tempo e quantidade de tabagismo (anos/maço), frequência e gravidade das exacerbações e extensão do enfisema se correlacionaram com uma perda acentuada da função pulmonar. A heterogeneidade da DPOC levou à identificação de subgrupos de pacientes agrupados por diferentes características clínicas (fenótipos). Os mais estudados são: enfisematoso-hiperinsuflado, bronquítico crônico, exacerbador frequente e associação/sobreposição de asma e DPOC[2,4].

Tratamento da DPOC estável

A estratégia para manejo da DPOC estável é baseada numa avaliação individualizada da gravidade da doença e na resposta aos vários tratamentos (Quadro 3). Reco-

menda-se aumento progressivo da utilização das modalidades disponíveis, de acordo com a gravidade, que está relacionada à intensidade dos sintomas e da limitação ao fluxo aéreo, à frequência e gravidade das exacerbações, às complicações, à presença de insuficiência respiratória e de doenças associadas e ao estado geral do paciente[14]. O tratamento depende também do nível educacional do paciente, das condições socioculturais, da aderência ao esquema recomendado e da disponibilidade dos medicamentos. Geralmente não é possível a redução da terapêutica após atingido controle da doença[2].

Os principais objetivos do tratamento são evitar a progressão da doença, promover alívio dos sintomas, aumentar tolerância ao exercício, evitar e tratar complicações e exacerbações, além de reduzir mortalidade[2,4,10,14].

Redução dos fatores de risco

Reduzir exposição ao tabagismo (ativo e/ou passivo), que é a medida mais efetiva para reduzir o risco de DPOC, sua progressão e o número de exacerbações. É a única medida capaz de reduzir o declínio funcional acelerado da DPOC (em tabagistas o ritmo de redução de VEF_1 é de 60 mL, enquanto em ex-tabagistas é de 30 mL ao ano). Além disso, é fundamental evitar exposição às substâncias ocupacionais e químicas potencialmente relacionadas, e aos poluentes intra e extradomiciliares[2,4,10]. Indagar sobre o hábito de fumar em todas as consultas, encorajando sua suspensão. Além disso, existem possibilidades para auxílio na cessação do hábito, como terapia cognitivo-comportamental individualizada ou em grupo e tratamento farmacológico, principalmente por meio de reposição de nicotina (adesivo transdérmico e/ou goma de mascar), da utilização de antidepressivos (bupropiona ou nortriptilina) e de vareniclina (agonista parcial do receptor nicotínico de acetilcolina)[1,2,3,10,15]. A utilização de medicamentos está indicada sobretudo para os indivíduos que fumam 20 ou mais cigarros por dia, para os que fumam o primeiro cigarro em até 30 minutos após acordar e um total de 10 ou mais ao dia, e para os que tentaram e não conseguiram cessação após terapia cognitivo-comportamental[15].

Quadro 3. Manejo da DPOC estável, de acordo com estadiamento e sintomas

Estágio	Tratamento proposto
1 (DPOC leve)	▪ Evitar exposição aos fatores de risco/ cessação tabagismo ▪ Vacina anti-influenza e antipneumocócica ▪ Manter atividade física ▪ Broncodilatador de curta duração (agonista beta-adrenérgico e/ou anticolinérgico) conforme a necessidade, se sintomas eventuais ▪ Broncodilatador de longa duração, se sintomas persistentes
2 (DPOC moderada)	▪ Semelhante ao estágio 1 + ▪ Broncodilatador de longa duração (agonista beta-adrenérgico e/ou anticolinérgico) ▪ Atividade física ou reabilitação pulmonar
3 (DPOC grave)	▪ Semelhante ao estágio 2 + ▪ Corticosteroide inalatório (VEF_1 < 50% previsto pós-BD, com 2 ou mais exacerbações no último ano) ▪ Xantina de longa duração ou inibidor de fosfodiesterase se houver persistência dos sintomas (bronquítico crônico)
4 (DPOC muito grave)	▪ Semelhante ao estágio 3 + ▪ Oxigenoterapia (se insuficiência respiratória crônica) ▪ Considerar ventilação não invasiva com pressão positiva na presença de hipercapnia crônica grave ▪ Considerar tratamento cirúrgico (bulectomia, cirurgia redutora de volume pulmonar ou transplante pulmonar)

BD: broncodilatação; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; VEF_1: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Broncodilatadores

Nenhuma das medicações atualmente disponíveis é capaz de modificar o declínio da função pulmonar e a mortalidade, porém reduzem os sintomas, as exacerbações e complicações, além de permitirem maior tolerância às atividades físicas[2,3].

Os broncodilatadores têm papel central no alívio sintomático, sendo administrados preferencialmente por via inalatória, conforme a necessidade ou de modo regular. Essa via determina ação direta nas vias aéreas e menor frequência de efeitos adversos, porém maior atenção deve ser dispensada na técnica para administração do fármaco. Os mais utilizados são os agonistas beta-adrenérgicos e os anticolinérgicos, isolados ou associados, sendo a escolha baseada na disponibilidade e na resposta individual em termos de alívio de sintomas e efeitos adversos[2]. Inicialmente utiliza-se um agonista beta-adrenérgico ou um anticolinérgico e a combinação deles está indicada nos casos em que não houver resposta a um deles isoladamente[5,16]. A combinação de agentes de longa duração com modo de ação diferente tem efeito aditivo na melhora da função pulmonar[16]. Os de curta duração atuam na redução dos sintomas, enquanto os de longa duração são mais efetivos e convenientes, reduzindo o número de exacerbações, melhorando a qualidade de vida e a tolerância aos exercícios, porém são mais caros[5,17,18]. Os principais agonistas beta-adrenérgicos são fenoterol e salbutamol (curta ação), formoterol e salmeterol (longa ação), indacaterol, olodaterol e vilanterol (ultralonga ação). Os principais anticolinérgicos são brometo de ipratrópio (curta ação), brometo de tiotrópio e brometo de glicopirrônio (longa ação)[2].

Metilxantinas (aminofilina, teofilina e bamifilina) são utilizadas como terceira opção, após ausência de resposta à combinação de agonista beta-adrenérgico e anticolinérgico, pois têm efeito broncodilatador inferior e maior

potencial de toxicidade. É importante monitorizar seu nível sérico e a ocorrência de efeitos adversos[3,16].

Corticosteroides inalatórios

Estão indicados nos portadores de DPOC com VEF_1 inferior a 50% do normal previsto após broncodilatação, associado a duas ou mais exacerbações com necessidade de antibiótico ou corticosteroide oral no último ano. Promovem redução do número de exacerbações, porém sem alteração na mortalidade e no declínio funcional[2-4,10,19].

Ainda não há evidência suficiente para a associação rotineira de corticosteroides inalatórios aos broncodilatadores de longa duração em todos os indivíduos com VEF_1 abaixo de 50% do previsto[16-18]. Estudo prospectivo e randomizado avaliou portadores de DPOC com VEF_1 pré-broncodilatador abaixo de 60% e demonstrou menor número de exacerbações no grupo que utilizou a combinação salmeterol e fluticasona, quando comparada ao placebo, porém sem diferença estatisticamente significativa com relação à mortalidade[20]. A dupla terapia, seja com broncodilatadores de longa ação (adrenérgicos ou anticolinérgicos) ou um deles associado a corticosteroide inalados, bem como a chamada tripla terapia – a associação de dois broncodilatadores de longa ou ultralonga ação com corticosteroide inalados – são alternativas recentes para tratar o portador de DPOC de acordo com a gravidade, eficácia (fenótipos) e segurança individual[2,4]. As evidências do tratamento baseados nessas premissas ainda não permitem especificar qual o melhor tratamento para cada tipo de paciente. A Figura 7 mostra uma estratégia de utilização dessas medicações inaladas de acordo com a estratificação de gravidade[4].

Inibidores de fosfodiesterase

O roflumilaste é um inibidor de fosfodiesterase 4 que reduz a inflamação pela inibição da degradação do AMP cíclico intracelular. Usado uma vez ao dia por via oral reduziu as exacerbações moderadas e graves em 15 a 20% e proporcionou discreto aumento de VEF_1 em pacientes previamente tratados com broncodilatadores e corticosteroides inalados[2]. Parece ter melhor indicação para portadores de DPOC exacerbadores e com bronquite crônica[4].

A prescrição de medicamentos ao portador de DPOC durante o período estável pode seguir a orientação da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, conforme publicado no Diário Oficial do Estado de São Paulo de 27/07/2007 (Figura 8).

Vacinação

Considerando que a principal causa de exacerbações de DPOC é de natureza infecciosa, a prevenção por meio de imunização é recomendável nesses pacientes, independentemente da faixa etária. Nesse contexto, estão indicadas a vacinação anti-influenza (anualmente no outono) e a antipneumocócica[1,5,14].

Reabilitação pulmonar

Pacientes em todos os estágios da DPOC se beneficiam em algum grau de reabilitação pulmonar, principalmente a partir do estágio moderado. Proporciona redução do número de exacerbações, de hospitalizações e de dias de internação, melhora a sensação de dispneia, a qualidade de vida e a capacidade de realizar exercícios[2,5,14,21].

	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
Dispneia (escala mMRC)	0-1	2	3	4
Obstrução (VEF_1%, pós-BD)	≥ 80	< 80 > 50	< 50 > 30	< 30
Tratamento farmacológico			Terapia tripla (LAMA + LABA + CI)	
		Terapia dupla broncodilatadora (LAMA + LABA)		
	Monoterapia broncodilatadora (LAMA ou LABA de acordo com a resposta)			
Exacerbações ou hospitalizações por exacerbação (último ano*)			≥ 2 exacerbações ou ≥ 1 hospitalização	
			Dispneia 0-2 ou VEF_1 > 50%	Dispneia 3-4 ou VEF_1 < 50%
Tratamento farmacológico				Terapia tripla Associar Roflumilast**
			Terapia dupla broncodilatadora (LAMA + LABA) Terapia combinada (LABA + CI) Monoterapia (LAMA)	

Figura 7. Tratamento farmacológico da doença pulmonar obstrutiva crônica por estratificação da gravidade. Adaptada do Guia Latino-americano de DPOC[4].

* Exacerbações moderadas-graves (que requerem o uso de corticosteiroides sistêmicos e/ou antibióticos.

** Especialmente em pacientes com bronquite crônica.

Para o tratamento da dispneia e limitação da capacidade física (vide escala de dispneia descrita anteriormente)

Dispneia escore ≤ 2

Broncodilatador de curta duração se necessário (beta-2-agonista ou anticolinérgico ou teofilina)
↓
Se dispneia persistir: associação dos fármacos
↓
Se necessidade de uso crônico: beta-2-agonista de longa ação ou teofilina de ação prolongada

Dispneia escore 3 e VEF_1 pós-BD ≥ 50%

Iniciar beta-2-agonista de longa ação ou teofilina de ação prolongada
↓
Se dispneia persistir: associar beta-2-agonista de longa ação ou teofilina de ação prolongada
↓
Associar corticoide inalatório
Reavaliar após 30 dias: se melhora → manter corticoide; se não → suspender

Dispneia escore 4 ou escore 3 e VEF_1 pós-BD < 50%

Iniciar beta-2-agonista de longa ação ou teofilina de ação prolongada
↓
Reavaliar em 30 dias
Se dispneia persistir: associar tiotrópio
↓
Se dispneia persistir: associar teofilina de ação prolongada

Para pacientes com exacerbações frequentes
Acrescentar corticoide inalatório para os pacientes com VEF_1 pós-BD < 50% que tenham apresentado nos últimos 12 meses pelo menos 2 exacerbações importantes (ou seja, que tenham sido tratados com antibiótico e/ou corticoide sistêmico)

Se dispneia persistir:
Teste terapêutico com prednisona 40 mg/dia por 15 dias: se melhora → considerar uso de corticoide inalatório; se não → suspender

Figura 8. Orientação para a prescrição de medicamentos ao portador de DPOC durante a fase estável (conforme publicado no Diário Oficial do Estado de São Paulo de 27/07/2007).

O tempo mínimo para reabilitação é de 8 semanas, porém os benefícios tendem a ser reduzidos progressivamente nos 18 meses seguintes após sua interrupção[5,12,22].

O ideal é que todos os doentes fossem encaminhados para um programa de reabilitação pulmonar. Entretanto, em razão da escassez de serviços especializados, é imprescindível que o doente seja estimulado a manter atividade física compatível com a gravidade de sua doença.

Oxigenoterapia

A administração de oxigênio em longo prazo por mais de 15 horas por dia, incluindo as 12 horas noturnas, aumenta a sobrevida de pacientes com insuficiência respiratória crônica, além de melhorar a capacidade de realização de exercícios e de evitar a progressão da hipertensão pulmonar[2,21,23]. Além disso, a associação de broncodilatadores ao oxigênio antes de exercícios físicos promove melhora ainda maior na capacidade de realizá-los, quando comparado à utilização dessas modalidades isoladamente, conforme evidenciado em estudo baseado no teste de caminhada de 6 minutos[24]. Entretanto, usuários crônicos de oxigênio apresentam pior pontuação em questionários de qualidade de vida e em índice de avaliação de dispneia, quando comparados a indivíduos com classificação funcional semelhante, porém não dependentes desse tratamento[25]. As indicações para oxigenoterapia são:

- $PaO_2 \leq 55$ mmHg ou $SaO_2 \leq 88\%$, com ou sem hipercapnia
- $PaO_2 > 55$ mmHg e < 60 mmHg ou $SaO_2 > 88$ e $< 90\%$, se houver evidência de hipertensão pulmonar, edema periférico sugestivo de *cor pulmonale* e/ou policitemia (hematócrito acima de 55%)[3,10,23].

A decisão sobre o uso de oxigênio leva em conta o valor da pressão arterial de oxigênio (PaO_2) ou saturação arterial de oxigênio (SaO_2) com o indivíduo acordado e em repouso. A titulação dos fluxos é feita com o oxímetro de pulso durante repouso, exercício e sono, até obter-se saturação de pulso da oxiemoglobina (SpO_2) maior ou igual a 90%[1,2,14]. O período de oxigenoterapia domiciliar inclui as 12 horas noturnas[1]. Recomenda-se a adição de 1 L/min de oxigênio durante a noite, em relação à prescrição durante o dia, e aumento do fluxo de oxigênio aos esforços em doentes que já o utilizam em repouso e sua administração naqueles que só reduzem a saturação durante as atividades físicas, de acordo com necessidades específicas[1,3,14]. Durante viagens aéreas, aumentar o fluxo em 1 a 2 L/min em relação ao repouso[1,2]. Quando o oxigênio é prescrito logo após uma exacerbação, reavaliar sua indicação após 30 a 90 dias por meio de gasometria arterial[3].

A prescrição inclui a fonte de oxigênio suplementar (gás ou líquido), o sistema de liberação (cilindros, concentradores ou oxigênio líquido), a duração e o fluxo ao repouso, durante exercício e sono. Os altos custos, a pouca disponibilidade e a dificuldade de aceitação do método pelos doentes são alguns dos fatores que limitam sua utilização.

Tratamento cirúrgico

- Cirurgia redutora de volume pulmonar: está indicada nos portadores de enfisema predominante em lobos superiores, principalmente nos que apresentam baixa ca-

pacidade de exercício após programa de reabilitação pulmonar[26,27]. Nesse grupo, houve maior sobrevida, maior capacidade para realização de exercícios físicos e melhor qualidade de vida após 5 anos, quando comparado ao grupo submetido a tratamento clínico[27].

■ Bulectomia: em doentes cuidadosamente selecionados, esse procedimento permite a redução da dispneia e melhora da função pulmonar por meio da reexpansão de uma região pulmonar comprimida pela presença de bolhas[3].

■ Transplante pulmonar: está indicado nos casos de VEF_1 abaixo de 25% do normal previsto após broncodilatação, PaO_2 abaixo de 60 mmHg, $PaCo_2$ abaixo de 50 mmHg e hipertensão pulmonar secundária, sem outras alternativas clínicas ou cirúrgicas, sem outras doenças associadas, com menos de 65 anos de idade, com boa condição psicossocial e familiar e boa motivação para viver[1,3,14].

Tratamento do *cor pulmonale* crônico e da hipertensão pulmonar

A medida mais eficaz é a oxigenoterapia. Diuréticos são utilizados na presença de edema, tomando-se o cuidado para não reduzir o débito cardíaco e a perfusão renal e para não aumentar a viscosidade sanguínea. Em geral, digitálicos e vasodilatadores não são eficazes. Flebotomia é realizada quando o hematócrito for maior que 55% e *cor pulmonale* não for controlado com outras medidas[1].

Manejo das exacerbações

Exacerbações consistem na piora sustentada da condição clínica do paciente de início agudo (dispneia, tosse e/ou expectoração), quando comparada ao período estável, não sendo relacionada à variação diária que ele apresenta, determinando necessidade de mudança na medicação habitual, com aumento considerável do custo socioeconômico[2,10,28]. São mais frequentes nos indivíduos mais graves e naqueles com maior número de exacerbações prévias e geralmente provocam piora transitória da função pulmonar, sendo necessárias várias semanas para recuperação[4,28]. Estão associadas a aumento da inflamação nas vias aéreas, sendo as causas mais frequentes infecção respiratória, em geral restrita à mucosa brônquica, e poluição do ar. Como explicitado anteriormente, pneumonia, insuficiência cardíaca, pneumotórax, derrame pleural, embolia pulmonar, arritmia cardíaca, infarto agudo do miocárdio e uso de sedativos são outras causas possíveis para piora aguda dos portadores de DPOC, mas não caracterizam exacerbação, devendo ser investigadas e tratadas de maneira individualizada[1,2,4,28].

Na maioria das vezes, a infecção não apresenta febre, leucocitose e alterações radiológicas, que, dessa forma, não são imprescindíveis para o início da antibioticoterapia. Sua principal característica é uma alteração no aspecto e/ou na quantidade de expectoração, podendo se tornar purulenta, associada ao aumento da dispneia. Entre as causas infecciosas, as bactérias representam dois terços e os vírus um terço dos casos. Os principais agentes bacterianos são *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Moraxella Catarrhalis*[1,2]. A gravidade da DPOC é um dado que sugere a possível causa, de modo que indivíduos com VEF_1 abaixo de 50% do normal previsto têm maior chance de sofrer infecção por *Haemophilus influenzae* ou *Pseudomonas aeruginosa*[1]. Cultura do escarro e antibiograma só estão indicados quando não houver resposta completa ao tratamento instituído[2,28]. Entre os vírus, os mais frequentes são rinovírus, influenza, sincicial respiratório e adenovírus[28,29].

Os principais objetivos no tratamento da exacerbação são:

■ melhorar oxigenação, com o objetivo de manter saturação de pulso da oxiemoglobina entre 90 e 92%;

■ reduzir resistência das vias aéreas mediante o uso de broncodilatadores, corticosteroides sistêmicos e fisioterapia respiratória;

■ nutrição adequada.

1. Tratamento domiciliar das exacerbações:

■ Broncodilatadores inalatórios: aumenta-se a dose e/ou a frequência do agonista beta-adrenérgico e/ou anticolinérgico de curta duração[2,10,28].

■ Corticosteroides sistêmicos: prednisona na dose de 40 mg (ou equivalente) por 7 a 10 dias[3,10].

■ Antibióticos: estão indicados quando houver piora da dispneia e a expectoração aumenta de volume e se torna purulenta. O tratamento recomendado está descrito no Quadro 4.

2. Tratamento hospitalar das exacerbações:

■ As indicações para tratamento em nível hospitalar estão descritas no Quadro 5 e para admissão imediata em UTI no Quadro 6[1-3].

Oxigenoterapia

Para manter saturação de pulso da oxiemoglobina entre 90 e 92% e PaO_2 entre 60 e 65 mmHg, sem retenção de CO_2 ou acidose[3,10,28,29].

Broncodilatadores inalatórios

O esquema mais adequado é a utilização de agonista beta-adrenérgico inalatório de curta duração, inicialmente de 20 em 20 minutos até três doses na primeira hora, e em seguida de 4 em 4 horas, associado ao brometo de ipratrópio a cada 4 horas, até estabilização[1]. Em quadros mais graves, considerar a associação de metilxantina oral ou endovenosa, controlando-se seu nível sérico e a ocorrência de efeitos adversos[2,28].

Corticosteroides sistêmicos

Hidrocortisona ou metilprednisolona endovenosa por até 72 horas, seguida de prednisona (ou equivalente) por via oral, completando-se 10 a 14 dias[1,3].

Quadro 4. Tratamento antibiótico ambulatorial recomendado

Grupo	Patógenos mais frequentes	Tratamento recomendado
DPOC com $VEF_1 > 50\%$ e sem fatores de risco	*H. influenzae, M. catarrhalis, S. pneumoniae, C. pneumoniae, M. pneumoniae*	Betalactâmico + inibidor de betalactamase; cefuroxima; azitromicina/claritromicina
DPOC com $VEF_1 > 50\%$ e com fatores de risco	*H. influenzae, M. catrrhalis, S. pneumoniae* resistente à penicilina	Os anteriores mais: moxifloxacino/gatifloxacina/levofloxacina
DPOC com VEF_1 entre 35 e 50%	*H. influenzae, M. catrrhalis, S. pneumoniae* resistente à penicilina, Gram-negativos entéricos	Moxifloxacino/gatifloxacina/levofloxacina; betalactâmico + inibidor de betalactamase
DPOC com $VEF_1 < 35\%$	*H. influenzae, S. pneumoniae* resistente à penicilina, Gram-negativos entéricos, *P. aeruginosa*	Moxifloxacino/gatifloxacina/levofloxacina; ciprofloxacina se suspeita de *P. aeruginosa*; betalactâmico + inibidor de betalactamase (se alergia a quinolonas)

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; VEF_1: volume expiratório forçado no primeiro segundo.

Quadro 5. Indicações de hospitalização

- Insuficiência respiratória aguda grave (aumento acentuado da dispneia; distúrbios de conduta ou hipersonolência; incapacidade para se alimentar, dormir ou deambular)
- Aparecimento de cianose e edema periférico
- Hipoxemia refratária; hipercapnia com acidose
- Tromboembolismo pulmonar, pneumonia, pneumotórax, arritmias ou infarto agudo do miocárdio
- Insuficiência cardíaca descompensada ou descompensação de outra condição associada, como diabete
- Ausência de condição socioeconômica para realização de tratamento ambulatorial
- Situações de dúvida diagnóstica
- Ausência de resposta ao tratamento inicial

Quadro 6. Indicações de admissão imediata em UTI

- Dispneia intensa que não responde ao tratamento inicial
- Confusão, letargia, coma
- Hipoxemia persistente ou em piora progressiva ($PaO_2 < 40$ mmHg) e/ou hipercapnia persistente ou em piora progressiva ($PaCO_2 > 60$ mmHg) e/ou acidose respiratória persistente ou em piora progressiva, apesar da suplementação de oxigênio e de ventilação não invasiva com pressão positiva
- Instabilidade hemodinâmica
- Necessidade de ventilação mecânica invasiva

PaO_2: pressão arterial de oxigênio; $PaCO_2$: pressão arterial de gás carbônico.

Antibióticos

As recomendações para utilização dos antibióticos em ambiente hospitalar seguem aquelas descritas para o tratamento domiciliar[1,2].

Ventilação mecânica não invasiva com pressão positiva (VNIPP)

Suas indicações estão descritas no Quadro 7[3].

Reduz a necessidade de intubação orotraqueal, o tempo de permanência em UTI, a ocorrência de pneumonia associada à ventilação mecânica e à mortalidade[1,2,26].

Quadro 7. Indicações de VNIPP

- Dispneia moderada a grave, com utilização de musculatura acessória e movimento abdominal paradoxal
- pH sérico entre 7,25 e 7,35 e hipercapnia ($PaCO_2 > 45$ mmHg)
- Frequência respiratória entre 25 e 35 por minuto

$PaCO_2$: pressão arterial de gás carbônico.

É uma boa opção como modo de desmame e nos doentes em que houve falha no teste de respiração espontânea[2,28].

Ventilação mecânica invasiva

Suas indicações estão descritas no Quadro 8[30].

Fisioterapia respiratória

Indicada nos doentes com atelectasia lobar e/ou com eliminação de escarro superior a 25 mL por dia, sendo realizada por meio de percussão torácica manual ou mecânica, drenagem postural e métodos para estimular tosse[2].

Suporte clínico em geral

Reposição volêmica; nutrição adequada; heparinização profilática, principalmente em doentes imobilizados, policitêmicos ou desidratados; outras medidas conforme a necessidade[2,3].

Quadro 8. Indicações de ventilação mecânica invasiva

- Frequência respiratória acima de 35 por minuto
- Hipoxemia grave ($PaO_2 < 40$ mmHg)
- Acidose grave (pH < 7,25) e hipercapnia grave ($PaCO_2 > 60$ mmHg)
- Parada respiratória
- Alteração do nível de consciência (sonolência; letargia; coma)
- Instabilidade hemodinâmica
- Falha ou contraindicação à VNIPP (alto risco de aspiração; paciente pouco cooperativo; cirurgia recente facial ou gastroesofágica; trauma craniofacial)

PaO_2: pressão arterial de oxigênio; $PaCO_2$: pressão arterial de gás carbônico; VNIPP: ventilação não invasiva com pressão positiva.

A Figura 9 resume o manejo das exacerbações.

Exacerbação

Tratamento domiciliar
- Broncodilatadores inalatórios
- Corticoides sistêmicos
- Antibióticos
- Oxigenoterapia

Indicação de hospitalização
- Broncodilatadores
- Corticosteroides sistêmicos
- Antibióticos
- Oxigenoterapia
- Fisioterapia respiratória
- VNIPP
- Ventilação mecânica invasiva

Figura 9. Manejo das exacerbações.

Considerações finais

▪ DPOC é uma condição bastante frequente no Brasil e no mundo, subdiagnosticada e com previsão de aumento da prevalência e da mortalidade para os próximos anos.

▪ O diagnóstico é baseado na exposição aos fatores de risco associado a alterações sugestivas na espirometria, independentemente da presença de sintomas. Outros exames têm importância somente para diagnóstico diferencial e para planejamento terapêutico.

▪ Medidas preventivas simples como cessação de tabagismo (principal fator de risco) e vacinação anti-influenza e antipneumocócica são custo-eficazes, mas ainda subutilizadas, justificando necessidade de medidas para otimizar sua implementação.

▪ O tratamento medicamentoso é direcionado principalmente ao alívio da dispneia e baseado na utilização de broncodilatadores.

▪ Todo doente deveria ser acompanhado em um programa de reabilitação, mas em função da escassez de serviços especializados, recomenda-se manutenção de atividade física compatível com a gravidade da doença.

▪ Exacerbações são eventos frequentes na evolução dos doentes, determinando aumento na morbidade e mortalidade, além de significativo impacto socioeconômico, e possibilidade de acelerar o declínio da função pulmonar.

▪ É necessário maior compreensão sobre os mecanismos celulares e moleculares de inflamação no DPOC estável e durante as exacerbações, para que novas modalidades terapêuticas sejam desenvolvidas, visto que nenhuma das drogas utilizadas atualmente é capaz de evitar a progressão da doença.

Referências bibliográficas

1. II Consenso Brasileiro de DPOC. Jornal Brasileiro de Pneumologia (Publicação oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia). 2004;30(supl. 5):S1-S42.
2. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) – Report, Updated 2015.
3. Celli BR, Mac Nee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J. 2004;23:932-46.
4. Guia Latino-americana de DPOC – ALAT, Associação Latino-Americana de Tórax; Abril 2015. Disponível em: <www.alatorax.org>.
5. Sin DD, McAlister FA, Anthonisen NR. Contemporary management of chronic obstructive Pulmonary Disease (Scientific Review). JAMA. 2003;290(17):2301-12.
6. DATASUS. Ministério da Saúde. Brasil. 2015. Disponível em: <www2.datasus.gov.br>.
7. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JRB, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. Lancet. 2005;366:1875-81.
8. Menezes AMB, Jardim JRB, Perez-Padilla R, Camelier A, Rosa F, Nascimento O, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO study in São Paulo, Brazil. Cad Saúde Pública. 2005;21(5):1565-73.
9. Nascimento AO, Camelier A, Rosa FW, Menezes AM, Pérez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is underdiagnosed and undertreated in São Paulo (Brazil). Results of the PLATINO study. Braz J Med Biol Res. 2007;40(7):887-95.
10. Calverley PMA, Malker P. Chronic obstructive pulmonary disease. Lancet. 2003;362:1053-61.
11. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 1999;54:581-6.
12. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2004;350:2689-97.
13. Amorim PB, Stelmach R, Carvalho CR, Fernandes FL, Carvalho-Pinto RM, Cukier A. Barriers associated with reduced physical activity in COPD patients. J Bras Pneumol. 2014 Oct;40(5):504-12.
14. Sutherland ER, Cherniack RM. Management of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2004;350:2689-97.
15. Araúo AJ, Menezes AMB, Dórea AJPS, Torres BS, Viegas CAA, Silva CAR, et al. Diretrizes para cessação do tabagismo. J Bras Pneumol. 2004;30(suppl 2).
16. Van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, Verhaert J, Disse B, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. Eur Respir J. 2005;26:214-22.
17. Dusser D, Bravo ML, Iacono P. On behalf of the MISTRAL study group. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. Eur Respir J. 2006;27:547-55.
18. Stockley RA, Chopra N, Rice L, on behalf of the SMS40026 Investigator Group. Addition of salmeterol to existing treatment in patients with COPD: a 12 month study. Thorax. 2006;61:122-8.
19. Wilt TJ, Niewoehner D, MacDonald R, Kane RL. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review for a clinical practice guideline. Ann Intern Med. 2007;147:639-53.
20. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2007;356:775-89.
21. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Sherif K, Wilt TJ, Weinberger S, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practical guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2007;147:633-8.
22. Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, Decramer M. Pulmonary rehabilitation in pulmonary obstructive chronic disease. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:19-38.
23. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema: report of the Medical Research Council Working Party. Lancet. 1981;1:681-6.
24. Cukier A, Ferreira CAS, Stelmach R, Ribeiro M, Cortopassi F, Calverley PM. The effect of bronchodilators and oxygen alone and in combination on self-paced exercise performance in stable COPD. Respir Med. 2007;101:746-53.
25. Sant'Anna CA, Stelmach R, Feltrin MIZ, Filho WJ, Chiba T, Cukier A. Evaluation of health-related quality of life in low-income patients with COPD receiving long-term oxygen therapy. Chest. 2003;123:136-41.
26. National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung volume reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. N Engl J Med. 2003;348:2059-73.
27. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, Sternberg AL, Criner GJ, DeCamp MM, et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. Ann Thorac Surg. 2006;82:431-43.
28. Anzueto A, Sethi S, Martinez FJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc. 2007;4:554-64.
29. Stoller JK. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2002;346(13):988-94.
30. Quinnell TG, Pilsworth S, Shneerson JM, Smith IE. Prolonged invasive ventilation following acute ventilatory failure in COPD – Weaning results, survival, and the role of noninvasive ventilation. Chest. 2006;129:133-9.

Asma 10

Regina Maria Carvalho-Pinto
Rafael Stelmach
Rosana Câmara Agondi
Pedro Giavina-Bianchi

SUMÁRIO

Introdução: do broncoespasmo à inflamação

Na década de 1980 a Organização Mundial da Saúde (OMS) caracterizava a asma como crises paroxísticas de broncoespasmo, na qual se observava edema de mucosa e aumento da secreção de muco, com predominância do componente de espasmo brônquico. Nessa época, a asma era classificada em extrínseca, decorrente de reação alérgica tipo I, e intrínseca, que se aplicava a pacientes sem reações imunológicas identificáveis e estava relacionada à excessiva irritabilidade da árvore brônquica, com resposta diminuída dos betarreceptores. Também já se identificavam os fatores desencadeantes relacionados à asma, como: infecções do trato respiratório, mudança brusca de temperatura, alérgenos, poluição, temperatura e umidade do ar, emoção, exercício e uso de aspirina.

Evidências sobre o papel da inflamação como mecanismo básico da asma só foram publicadas no final da década de 1980[1,2]. O primeiro documento destacando as principais dúvidas sobre a definição e o tratamento das doenças pulmonares obstrutivas crônicas, incluindo a asma[3], enfatizava na definição a presença de sintomas paroxísticos de dispneia, sibilos, opressão torácica e tosse, decorrentes de obstrução variável das vias aéreas, secundária à hiper-responsividade brônquica (HRB), podendo se apresentar com gravidade de grau variável.

Nos anos seguintes ocorreu a publicação de consensos, guias e diretrizes com enfoque no papel da inflamação como mecanismo básico do estreitamento das vias aéreas. A inflamação da asma é principalmente do tipo Th2, que é mais responsiva ao tratamento com corticosteroides, medicação de primeira linha no tratamento anti-inflamatório de manutenção na asma.

Definição

"Asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas inferiores na qual ocorre participação de muitas células e elementos celulares. A inflamação crônica está associada à HRB, que leva a episódios recorrentes de sibilos, dispneia, opressão torácica e tosse, particularmente à noite ou no início da manhã. Esses episódios são consequência da obstrução generalizada ao fluxo aéreo, que é variável e reversível espontaneamente ou com tratamento"[4].

A asma é uma doença perene e com recorrência dos sintomas. Até o presente momento, não tem cura, entretanto, pode ser tratada e a maioria dos pacientes obtém controle da doença. A perenidade indica a necessidade de um tratamento de manutenção.

Epidemiologia

A asma é uma doença de distribuição universal, que acomete aproximadamente 300 milhões de pessoas no

mundo, mas cuja prevalência varia, entre 1 a 18% da população, conforme a região analisada. Os principais fatores que podem influenciar essa variação são genéticos e ambientais.

Um estudo multicêntrico, com base populacional, o International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), realizado em 56 países, mostrou uma variabilidade na prevalência de asma ativa, em escolares e adolescentes, de 1,5 a 37,6% no mundo, com média de 11,6% e 13,7% em escolares e adolescentes, respectivamente. O Brasil encontra-se em 8º lugar, com prevalência que varia de 4,7 a 30,5%, com média de aproximadamente 20% (Figura 1)[5,6].

Morbimortalidade

As taxas de hospitalização por asma em pacientes maiores de 20 anos diminuíram entre 2000 e 2010[7]. Em 2011 foram registradas pelo DataSUS 160 mil hospitalizações por asma em todas as idades. Esse dado colocou a asma como a quarta causa de internações (Figura 2)[8].

É interessante ainda destacar o aspecto da sazonalidade da doença, com aumento das internações por asma durante os meses de outono e inverno (Figura 3).

Registros mais recentes do DataSUS apontam 303.517 internações por asma no Brasil, nos últimos anos (janeiro de 2012 a março de 2014)[8], com predomínio na faixa etária entre 1 a 4 anos de idade (Figura 4). Acima dos 20 anos de idade ocorreram aproximadamente 114.000 internações nesse período.

A mortalidade por asma ainda é considerada baixa, mas apresenta tendência de crescimento em alguns países e regiões. Segundo o Ministério da Saúde (MS), no Brasil, ocorreram 31.843 mortes por asma no período entre 1998 e 2009, com taxa anual de mortalidade de 1,68 a 1,32 por 100.000 habitantes, respectivamente, correspondendo à média de 1,49 (Figura 5)[9]. Observa-se uma discreta tendência de redução de mortalidade no Brasil, de cerca de 21%, entre 1998 e 2009, particularmente nas regiões mais desenvolvidas do país (Centro Oeste, Sul e Sudeste). Entretanto, nas regiões menos desenvolvidas, como

Figura 1. Prevalência de sintomas de asma (%). Estudo ISAAC – Fase 1.

Fonte: Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC[6].

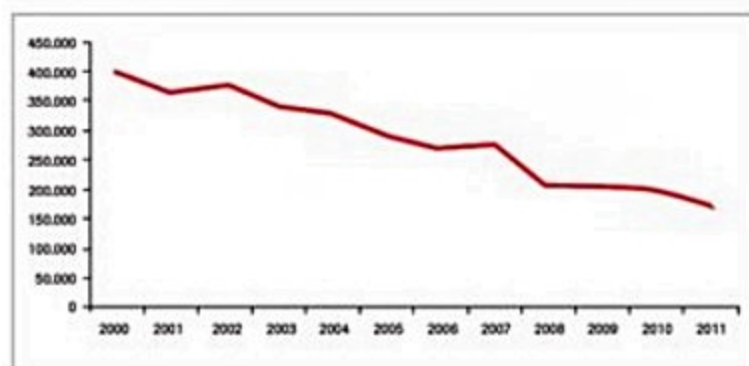



Figura 2. Internações por asma entre janeiro de 2000 e dezembro de 2011.

Fonte: dados do Ministério da Saúde do Brasil (2012)[8].

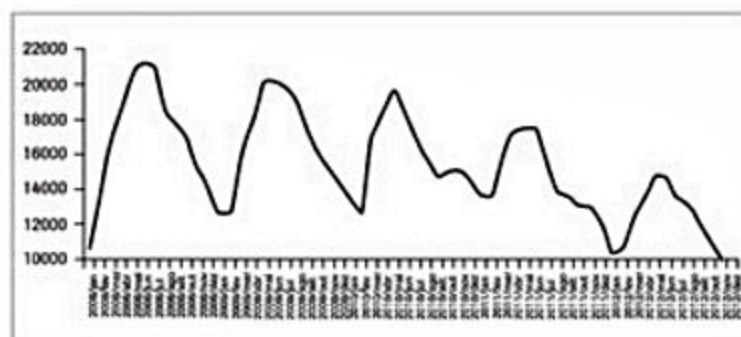



Figura 3. Internação por asma no Brasil de acordo com as estações do ano (Janeiro 2008 a Novembro 2012). Fonte: DataSUS.

Figura 4. Internação por asma no Brasil (Janeiro 2012 a Março 2014). Fonte: DataSUS.

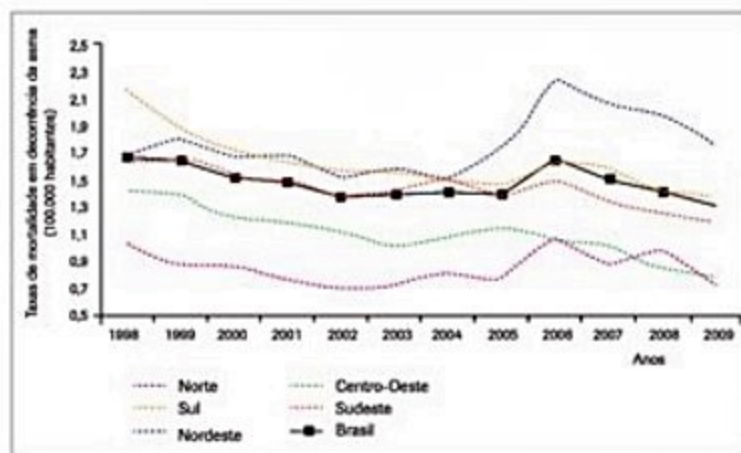



Figura 5. Taxa de mortalidade por asma, por 1.000.000/habitantes, no Brasil e regiões, entre 1998 e 2009.

Norte e Nordeste, há um aumento da mortalidade, sendo significativa somente nesta última[9]. As desigualdades regionais de mortalidade por asma observadas no Brasil podem estar relacionadas às baixas taxas dos recursos investidos na saúde, associadas à deficiencia de atenção de forma sistemática à doença, com contraste na qualidade da atenção à saude nas diferentes regiões.

Etiologia e fisiopatologia

A principal característica fisiopatogênica da asma é a inflamação brônquica que está presente em todos os pacientes com asma, mesmo naqueles com início recente, pouco sintomáticos ou assintomáticos. O processo inflamatório é decorrente da interação entre células inflamatórias, mediadores e células estruturais das vias aéreas[10,11]. A mucosa brônquica inflamada torna-se hiper-reativa a vários estímulos inespecíficos.

Entretanto, em mais de 90% das crianças e em cerca de 60% dos adultos a asma é alérgica, com resposta mediada por imunoglobulina E (IgE), desencadeando reações imediatas poucos minutos após a exposição ao alérgeno, que se seguem por reações tardias, constituindo a resposta inflamatória crônica característica da perenidade da doença. A inflamação promove redução do calibre das vias aéreas por edema da mucosa e presença de secreção, além de HRB com contração exagerada da musculatura brônquica. Esse processo é resultado da interação entre fatores genéticos, ambientais e adquiridos (obesidade, ansiedade etc.) que estimulam e mantêm a inflamação brônquica, responsável pelos sintomas (Figura 6)[12].

Fisiopatologia

A relação entre o fator desencadeante e os sintomas ou a crise de asma é amplamente estudada nos pacientes atópicos. A primeira etapa é o processo de sensibilização. Os alérgenos inalados, em contato com a mucosa do trato respiratório, são capturados pelas células dendríticas presentes no epitélio brônquico. Estas têm a capacidade de reconhecer, processar e apresentar os fragmentos alergênicos aos linfócitos T auxiliares, que, por sua vez, vão produzir citocinas (Figura 7), sobretudo interleucinas (IL). IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-13 e fator estimulante de colônia granulócito-macrófago (GM-CSF) caracterizam uma resposta predominantemente humoral, resultando em proliferação de linfócitos do tipo T *helper* 2 (Th2)[13].

A diferenciação entre T *helper* 1 (Th1) e Th2 se dá pela ocorrência de um mecanismo regulatório, com participação do gamainterferona (IFN-) – produzido pelas células Th1 – que resulta em inibição das células Th2, e a IL-4 – produzida pelas células Th2 – que inibe as células Th1[15]. Essa diferenciação entre Th1 e Th2 depende da IL-12 produzida pela célula apresentadora de antígeno e IL-4 sintetizada pelos mastócitos e linfócitos T CD4 estimulados pelos antígenos[15]. Um desequilíbrio desse mecanismo, que favoreça as células Th2, é importante na asma alérgica (Figura 8). A inflamação do tipo Th2 é mais responsiva ao tratamento com corticosteroides do que a Th1, sendo este um dos motivos pelos quais os corticoides inalados são a medicação de primeira linha no tratamento da asma.

As citocinas produzidas pelos linfócitos T têm como principal papel a estimulação da produção de IgE pelos linfócitos B, bem como estimular a proliferação de mastócitos, ativar e aumentar a sobrevida de eosinófilos. Os anticorpos produzidos são liberados na circulação e vão se ligar aos receptores de alta afinidade nos mastócitos (Figura 9)[17].

No momento em que ocorre uma nova exposição ao antígeno, este irá se ligar à IgE nos mastócitos, que vão liberar mediadores pré-formados, abrindo as junções entre as células epiteliais. Esse mecanismo permi-

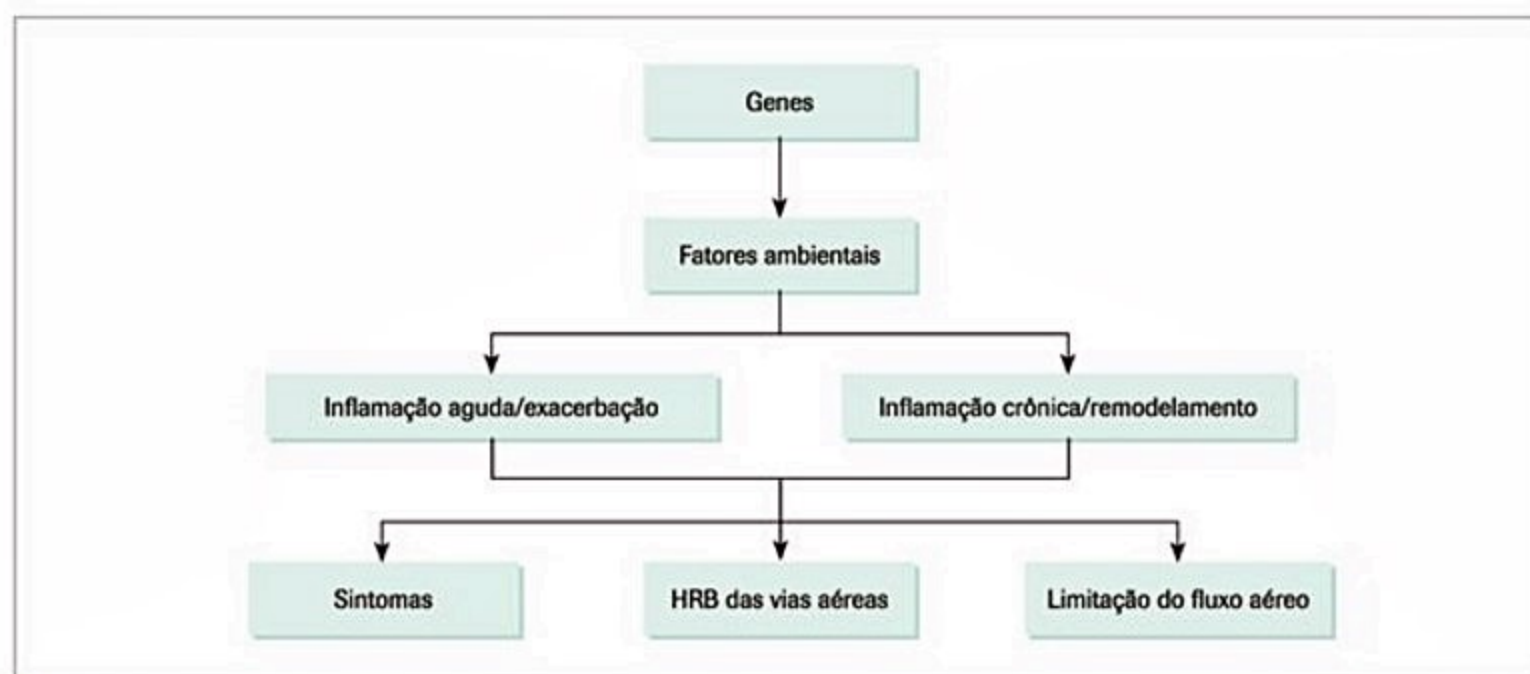
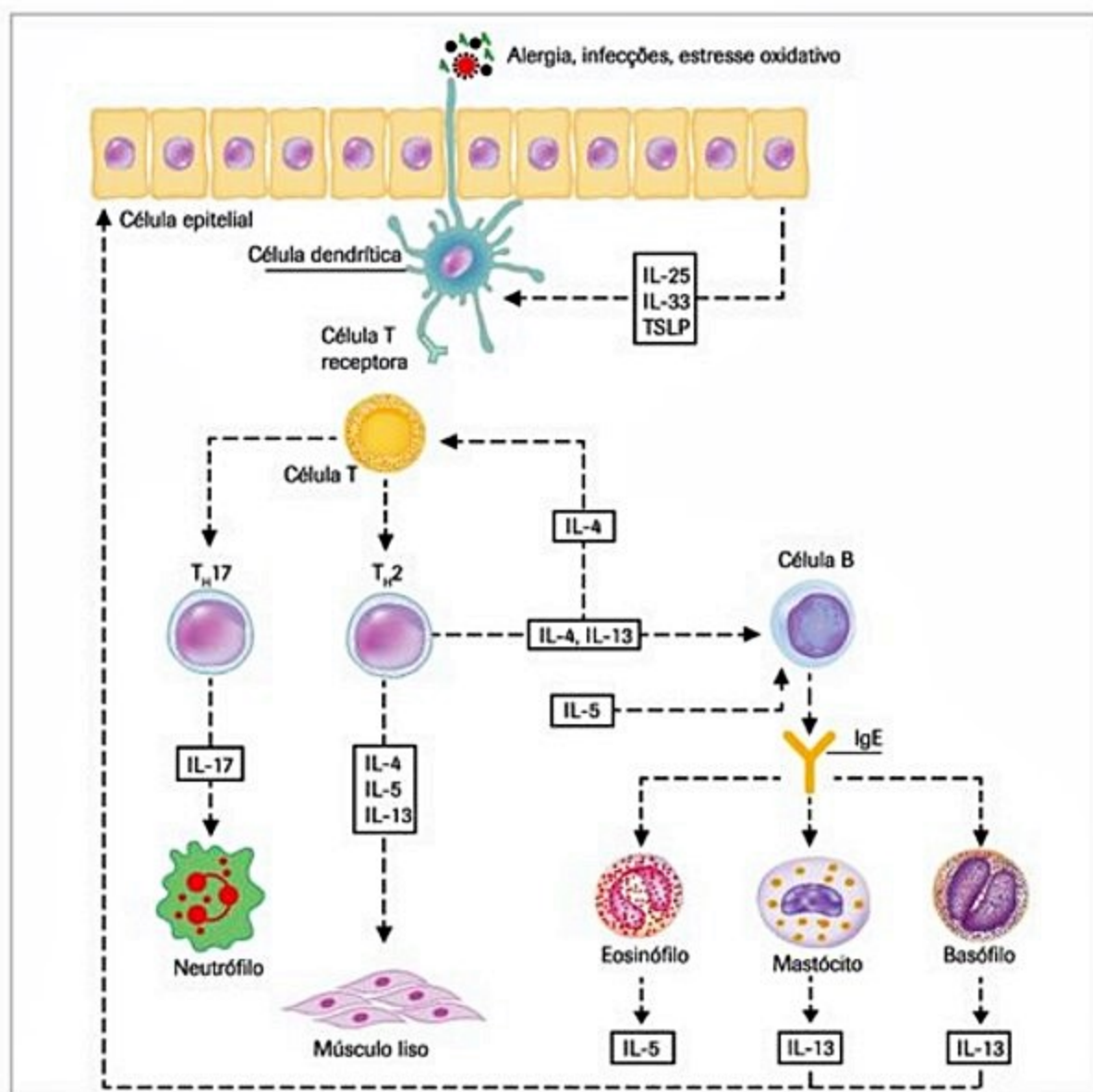
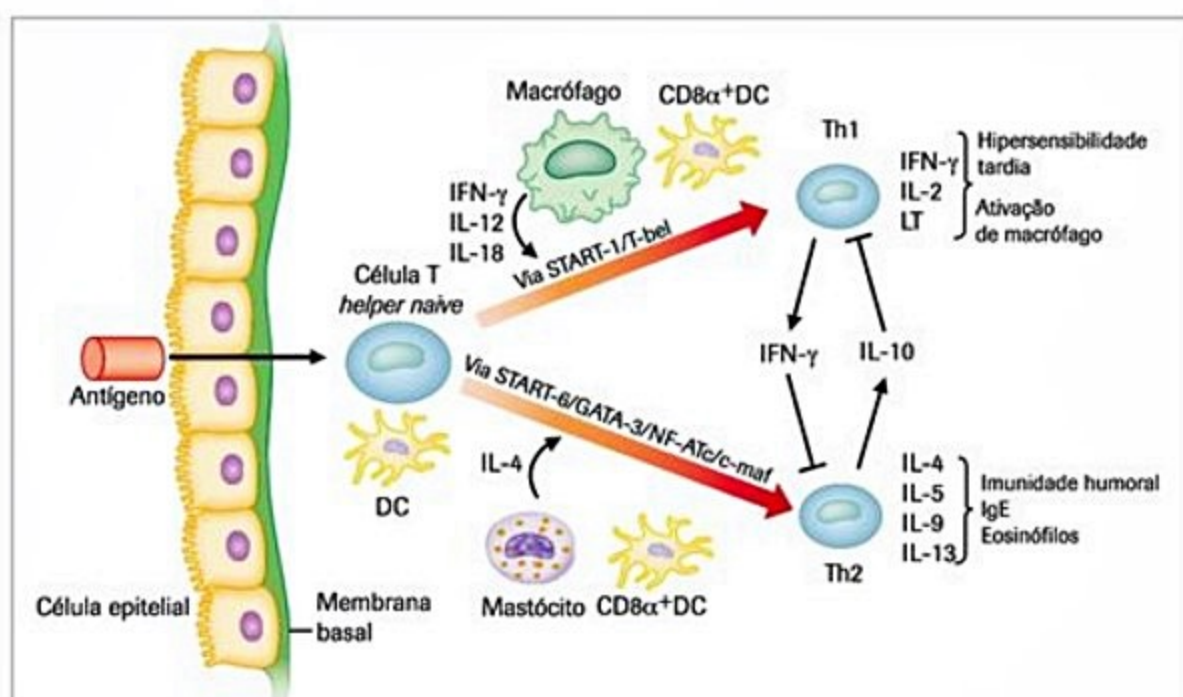
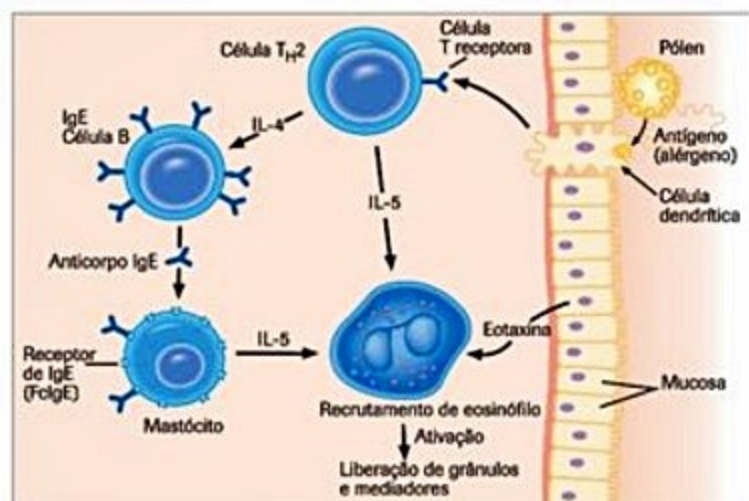



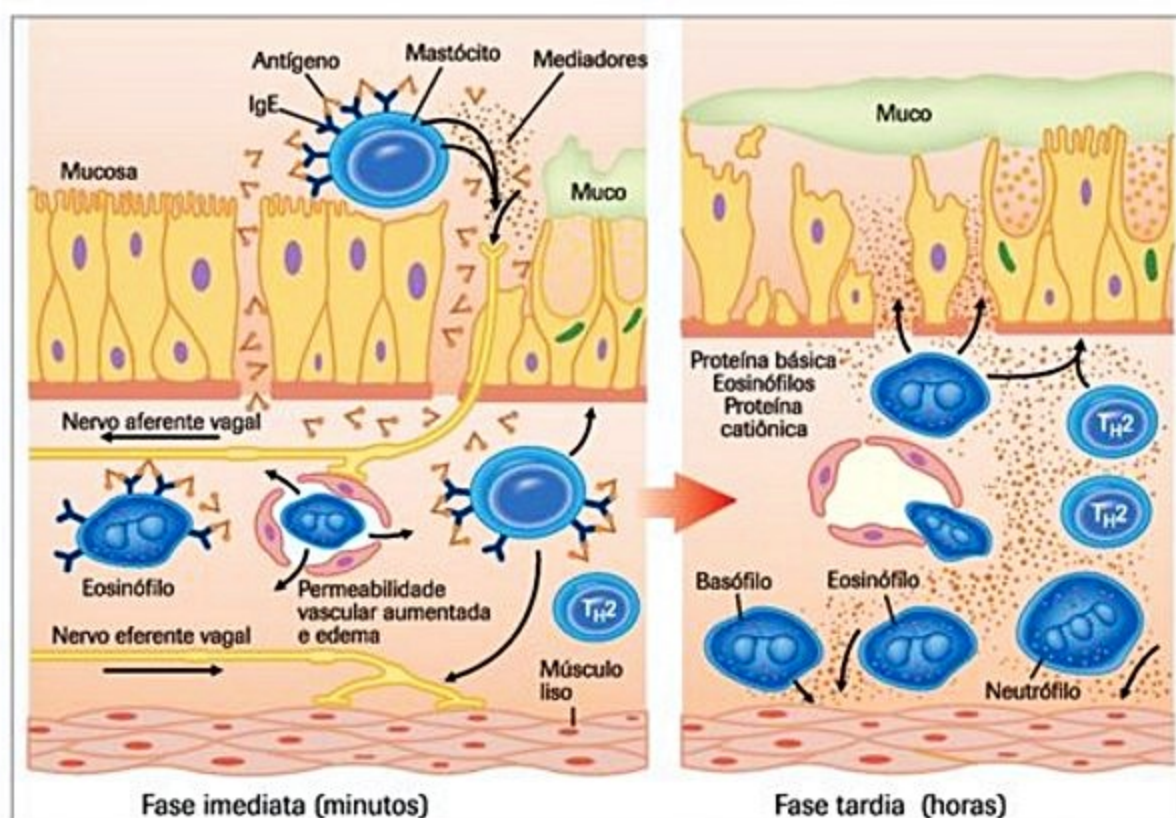
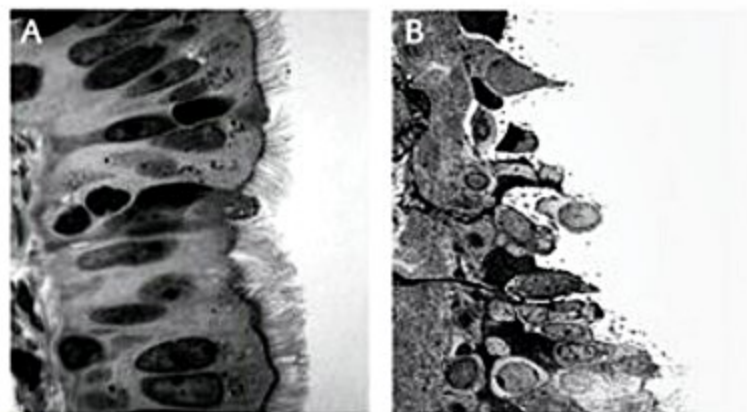
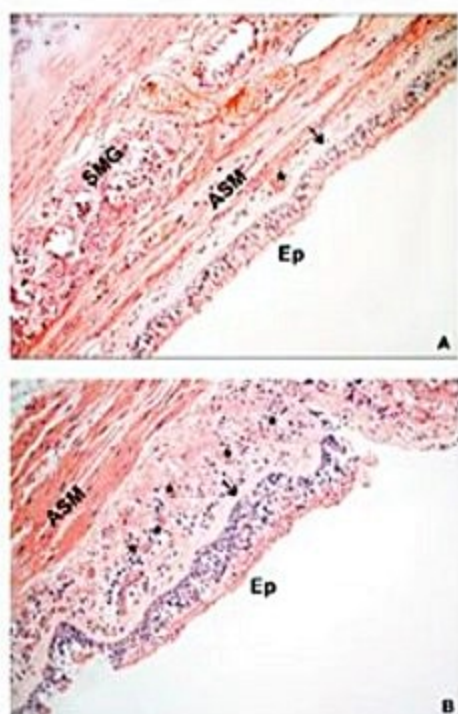
Figura 6. Interação entre fatores genéticos e ambientais que estimulam e mantêm a inflamação brônquica, responsável por sintomas, limitação ao fluxo aéreo e HRB.

■ **Figura 7.** Representação esquemática dos eventos imunes na mucosa, resultando em resposta alérgica tecidual[14].

■ **Figura 8.** Esquema demonstrando o mecanismo de regulação das células T *helper* 1 (Th1) e T *helper* 2 (Th2)[16].

■ **Figura 9.** Esquema do estímulo da produção de IgE pelos linfócitos B.

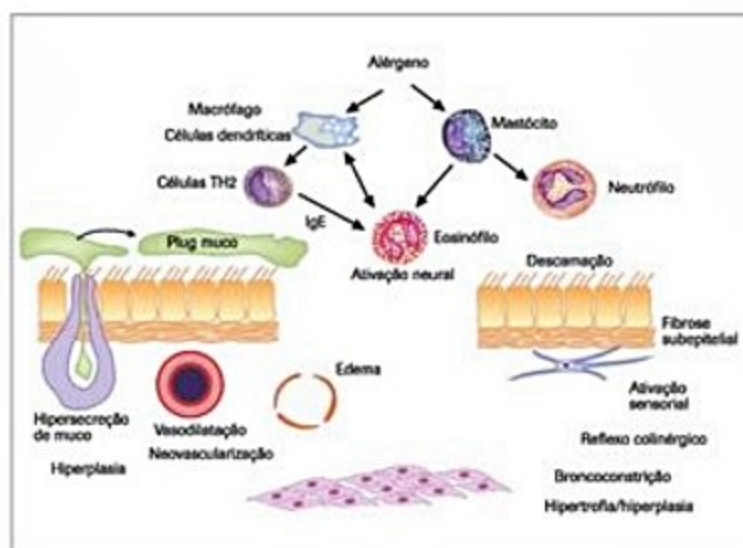
te a entrada de mais antígeno na mucosa para ativar mastócitos e eosinófilos, que também liberam mediadores. Esses mediadores, tanto por via direta como por reflexos neuronais, induzem broncoespasmo, aumento da permeabilidade vascular, produção de muco e recrutamento de células do sangue que também secretarão mediadores inflamatórios[15]. Essa reação que ocorre minutos após a exposição ao antígeno é denominada de fase imediata e é caracterizada principalmente por obstrução das vias aéreas. O principal fator responsável pela obstrução brônquica nessa fase é a contração da musculatura lisa das vias aéreas; entretanto, outros fatores, como formação de edema e hipersecreção de muco também estão envolvidos (Figura 10). Embora os mastócitos liberem histamina e prostaglandina (PG), especialmente a PGD2, as principais alterações observadas nessa fase parecem ser decorrentes da ação dos leucotrienos[17].

A fase tardia ocorre horas após a exposição ao antígeno e tem início com a chegada dos leucócitos que foram recrutados (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfócitos e monócitos), ocorrendo liberação de mediadores produzidos pelos leucócitos, pelo endotélio e por células epiteliais (Figura 10). Fatores liberados principalmente pelos eosinófilos (proteína básica principal e proteína catiônica eosinofílica) também causam dano epitelial (Figura 11)[15].

Em indivíduos sensíveis, a reação pulmonar a antígenos pode ser caracterizada por uma resposta imediata isolada, tardia isolada ou associação de ambas[18,19]. Os asmáticos atópicos apresentam broncoconstrição geralmente após 2 horas da exposição ao alérgeno (resposta imediata). Aproximadamente 60% apresentam uma resposta entre 3 e 7 horas depois, caracterizando a resposta tardia, que está associada a HRB e inflamação eosinofílica das vias aéreas[20], e a obstrução das vias aéreas nessa fase é mais prolongada e geralmente mais grave do que a que ocorre na resposta imediata[21].

As células epiteliais e os miofibroblastos, presentes abaixo do epitélio, proliferam e consequentemente iniciam deposição intersticial de colágeno e proteoglicanos na lâmina reticular da membrana basal, resultando no espessamento da membrana basal (Figura 12) e nas lesões irreversíveis que podem ser observadas em alguns pacientes com asma.

Outras alterações observadas incluem hipertrofia e hiperplasia do músculo liso (Figura 13), aumento no número de células caliciformes, aumento das glândulas submucosas, além de alteração no depósito e degradação dos componentes da matriz extracelular.

■ **Figura 10.** Esquema representativo de alguns mecanismos fisiopatológicos na fase imediata e tardia da asma alérgica[15].

■ **Figura 11.** A: Epitélio da mucosa brônquica de indivíduo normal (cilíndrico ciliado). B: Epitélio da mucosa brônquica de asmático com dano e ruptura das células do epitélio ciliado.
Fonte: Jeffery, J. In: Asthma, Academic Press; 1998.

■ **Figura 12.** A: Mucosa brônquica normal. O epitélio está intacto e composto de células cilíndricas ciliadas. B: Mucosa brônquica de um paciente com asma fatal. Há dano epitelial e espessamento da membrana basal (seta). * Lâmina própria espessada com inflamação e numerosos capilares. Camada de músculo liso (ASM) hipertrofiada[22].
Ep: Epitélio; SMG: glândulas submucosas.

■ **Figura 13.** A e C: vias aéreas normais; B e D: vias aéreas de um paciente com asma fatal. B: Tampão mucoso dentro do lúmen da via aérea, ruptura epitelial e hipertrofia da camada de músculo liso (ASM). C: Cartilagem; D: *Plug* mucoso e aumento da espessura do ASM, com propagação da inflamação para os alvéolos peribronquiolares circundantes.
Ep: epitélio; M: muco[22].

■ **Figura 14.** Visão geral das interações presentes na patogenia da asma e o seu papel na manutenção da inflamação e contribuição no remodelamento brônquico[23].

Esses componentes alteram a arquitetura das vias aéreas e podem resultar no remodelamento, contribuindo para as alterações irreversíveis da função pulmonar observada em alguns pacientes (Figura 14)[10].

Embora as células Th2 sejam a parte central na inflamação da asma alérgica, com produção de citocinas inflamatórias, principalmente IL-4, IL-5 e IL-13, outros tipos de células podem participar da inflamação alérgica, incluindo células da imunidade inata e adaptativa, células epiteliais, células da musculatura lisa e fibroblastos. A perpetuação da inflamação persistindo ao longo dos anos pode levar ao remodelamento da parede brônquica, com alterações irreversíveis como hipertrofia muscular e de glândulas mucosas, fibrose subepitelial e perda de estrutura elástica.

Diagnóstico

História clínica

A tríade clássica é formada por dispneia, tosse e sibilância. Podem ocorrer outros sintomas, como opressão ou desconforto torácico. A apresentação clínica da asma é muito variável e não é incomum a ausência de um ou mais desses sintomas. Pelo amplo espectro de apresentação clínica e gravidade, ou seja, pelos diversos tipos clínicos de asmáticos (fenótipos) observados, alguns autores consideram a asma como uma síndrome e não uma única doença. Na forma clássica os sintomas ocorrem de maneira episódica, ou seja, em crises. São recorrentes e mais intensos à noite e pela manhã. Os sintomas podem melhorar espontaneamente ou com o uso de medicamentos (broncodilatadores e/ou corticosteroide). No período entre as crises, o paciente pode permanecer assinto-

mático ou oligossintomático, sendo importante caracterizar na história clínica a variabilidade da obstrução brônquica, o que caracteriza a asma e a diferencia de outras doenças pulmonares. Entretanto, nas formas graves os sintomas geralmente são contínuos.

É comum a identificação de fatores desencadeantes, como: exposição a alérgenos ambientais (ácaros da poeira domiciliar, animais com pelos, baratas, pólen e mofo), infecções virais de vias aéreas (resfriados e gripes), exposição a irritantes ambientais (poluição, fumaça de tabaco etc.) ou ocupacionais (látex, irritantes químicos), drogas (ácido acetilsalicílico/anti-inflamatórios não hormonais e betabloqueadores), alterações climáticas, exercícios, fatores emocionais (estados de ansiedade) e outros.

Questionários diagnósticos

Pesquisas epidemiológicas utilizam questionários padronizados sobre sintomas respiratórios para avaliar a frequência de asma na população. No Brasil, a aplicação do questionário do estudo ISAAC forneceu os primeiros resultados comparáveis para crianças e adolescentes[24], sendo posteriormente aplicado em adultos (Quadro 1)[25]. Os resultados permitiram a determinação de um escore do questionário padronizado, propondo uma nota de corte capaz de discriminar adultos asmáticos em contraposição ao diagnóstico clínico e funcional.

Exame físico

Durante a fase assintomática, o exame físico pode ser normal. Manifestações alérgicas, comuns em indivíduos atópicos, como dermatite, obstrução nasal/rinorreia, prega nasal rinítica (típicas de rinite) ou conjuntivite podem ser observadas. Na presença de obstrução ao fluxo aéreo, o principal achado é a sibilância difusa. Pode ocorrer taquipneia e taquicardia. Outros achados, geralmente relacionados ao maior grau de obstrução brônquica são: ansiedade, sudorese, tiragem intercostal e supraesternal, inquietação e pulso paradoxal.

Durante uma exacerbação grave podemos presenciar o "tórax silencioso" em razão da intensa redução do fluxo de ar que ocorre na presença de obstrução brônquica grave. Essa condição representa iminência de parada respiratória e pode estar acompanhada de hipoxemia, cianose e rebaixamento da consciência.

Quadro 1. Módulo de asma do ISAAC[25]

Questionário
1. Alguma vez na vida você teve sibilos (chiado no peito)? Se a resposta foi NÃO, passe para a questão 6
2. Nos últimos 12 (doze) meses, você teve sibilos (chiado no peito)? Se a resposta foi NÃO, passe para a questão 6
3. Nos últimos 12 (doze) meses, quantas crises de sibilos (chiado no peito) você teve? Nenhuma crise 1 a 3 crises 4 a 12 crises Mais de 12 crises
4. Nos últimos 12 (doze) meses, com que frequência você teve seu sono perturbado por chiado no peito? Nunca acordou com chiado Menos de 1 noite por semana Uma ou mais noites por semana
5. Nos últimos 12 (doze) meses, seu chiado foi tão forte a ponto de impedir que você conseguisse dizer mais de duas palavras entre cada respiração?
6. Alguma vez na vida você já teve asma ou bronquite?
7. Nos últimos 12 (doze) meses, você teve chiado no peito após exercícios físicos?
8. Nos últimos 12 (doze) meses, você teve tosse seca à noite, sem estar gripado ou com infecção respiratória?

Exames complementares

Espirometria e sua aplicação na asma

O diagnóstico da asma é principalmente clínico e na maioria dos casos confirmado pela espirometria, que é o método de escolha para avaliar a presença de obstrução ao fluxo aéreo. A caracterização de obstrução ao fluxo aéreo é feita pela redução desproporcional do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) em relação à capacidade vital forçada (CVF), observando-se VEF1 abaixo de 80% do predito e a relação VEF_1/CVF menor que 0,70. A reversibilidade, ou resposta após o uso de broncodilatador é documentada pelo aumento do VEF_1 maior ou igual a 12% e maior ou igual a 200 mL (Figura 15). A presença de obstrução ao fluxo aéreo e a sua reversibilidade é compatível com asma.

Vale ressaltar que a espirometria pode ser normal no período entre as crises e que a ausência de resposta ao broncodilatador pode ser transitória ou negativa em pacientes em uso dessa classe de medicação, sendo aconselhável a repetição do teste (GINA 2011-12)[26]. A capacidade vital forçada geralmente está normal; entretanto, pode estar reduzida em pacientes com obstrução de maior gravidade ou que apresentem um distúrbio restritivo associado. Outro aspecto importante que deve ser ressaltado é presença de obstrução persistente ou fixa ($VEF_1/CVF < 0,7$ e/ou $VEF_1 < 80\%$) em pacientes com doença grave.

A espirometria tem indicação no diagnóstico, na avaliação da gravidade, no acompanhamento e na resposta ao tratamento.

Medidas do pico de fluxo expiratório (PFE)

O PFE apresenta uma correlação razoável com o VEF^1, embora a medida seja menos sensível quando comparada à espirometria no diagnóstico de obstrução ao fluxo aéreo. A medida é feita em equipamentos portáteis, que registram o fluxo (litros/minuto)[27]. O PFE avalia grandes vias aéreas, é esforço-dependente, pode produzir medidas de má qualidade e seus valores variam entre os diversos aparelhos que existem no mercado (GINA 2011-12)[26].

A medida da variação diurna do PFE é uma forma mais simples, quando comparada à espirometria, para

Resultados	Previsto	Limite inferior normal	Pré-broncodilatador		Pós-broncodilatador		% variação
FVC (L)	4,16	3,26	2,57	62%	3,38	81%	32%
FEV1 (L)	3,37	2,61	1,69	50%	2,61	77%	55%
FEV1/FVC	0,81	0,73	0,66	81%	0,78	97%	19%
FEF25-75% (L/s)	3,25	1,92	1,17	36%	2,21	68%	90%
FEF25-75/FVC	0,78	0,50	0,46	58%	0,66	84%	43%
PEFR (L/s)	10,42	7,92	3,25	31%	7,21	69%	122%
Vext (%)	-	-	1,81	-	2,50	-	38%
SVC (L)	4,16	3,26	2,69	65%	-	-	-
IC (L)	-	-	2,46	-	-	-	-

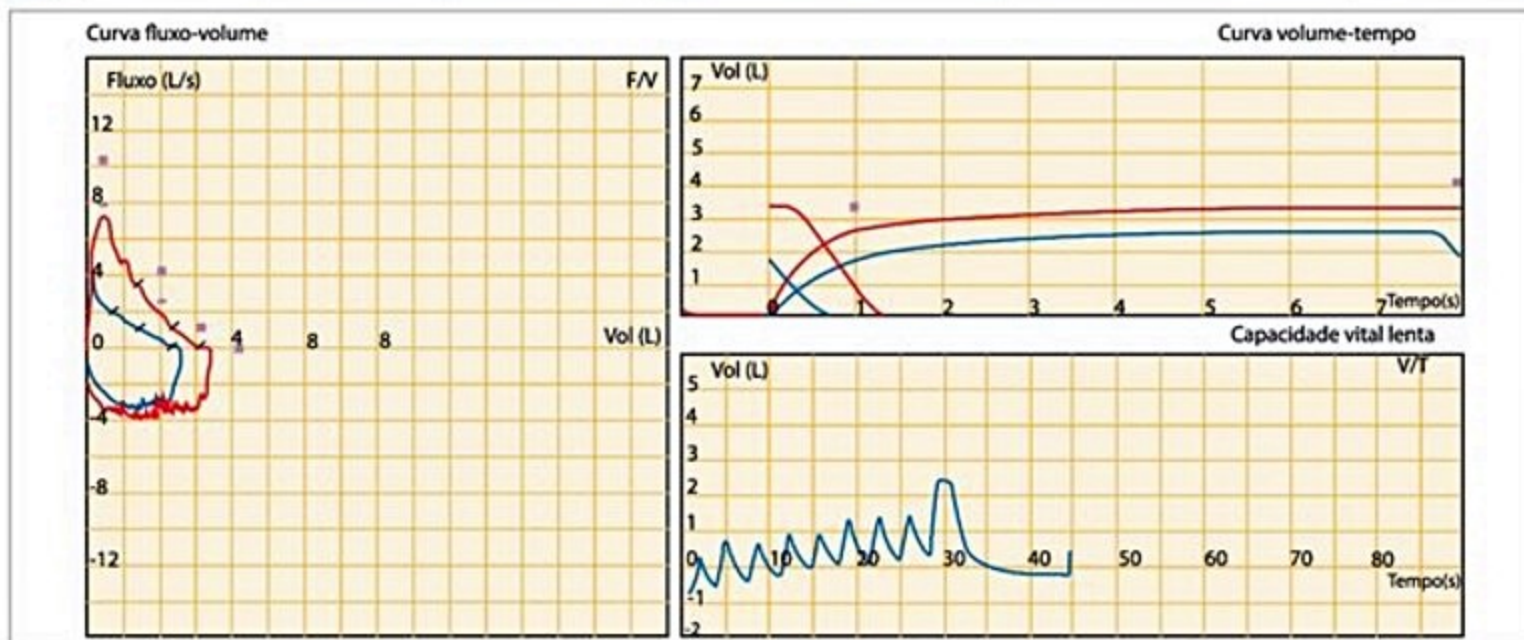



Figura 15. Espirometria com distúrbio ventilatório obstrutivo moderado com redução da capacidade vital forçada (CVF), com resposta ao broncodilatador.
Fonte: Laboratório de Função Pulmonar – InCor-HCFMUSP.

diagnosticar a limitação ao fluxo aéreo na asma; entretanto, é menos acurada. Pode ser importante nos locais em que a espirometria não está disponível, auxiliando no diagnóstico e na monitorização da asma[26]. Medidas matinais e vespertinas devem ser aferidas durante duas semanas consecutivas e o cálculo é realizado pela diferença entre os valores matinais e vespertinos, dividido pelo maior valor e expresso em percentual[28]. O ideal é que a comparação seja realizada com dados prévios do próprio paciente, coletados nas melhores condições dele e idealmente com o seu próprio medidor (GINA 2011-12)[26]. Aumento de 60 L/min ou ≥ 20% do PEF, após uso de broncodilatador, ou uma variação diurna superior a 20% (ou maior que 10% em leituras duas vezes por dia) são considerados positivos e sugerem o diagnóstico de asma (GINA 2011-12)[26].

Teste de broncoprovocação

O teste de broncoprovocação inespecífica (TBP) é empregado para documentar a presença de hiperresponsividade (HR) das vias aéreas. A HR representa a sensibilidade ou a facilidade com que as vias aéreas reagem a estímulos externos, podendo causar sintomas relacionados à asma. Para pacientes com suspeita clínica de asma e que apresentam espirometria normal e ausência de reversibilidade ao broncodilatador, as medições de responsividade das vias aéreas, por meio de TBP, podem auxiliar na confirmação do diagnóstico de asma[26,28]. Os resultados são expressos em concentração ou dose da substância na qual ocorre queda ≥ a 20% do VEF_1 basal (Figura 16).

Para a realização do TBP utilizam-se substâncias broncoconstritoras. A broncoprovocação inespecífica pode ser direta ou indireta. A broncoprovocação inespecífica direta utiliza substâncias como metacolina ou histamina, que atuam nos receptores específicos do músculo liso das vias aéreas e apresentam alta sensibilidade para o diagnóstico. A broncoprovocação inespecífica indireta utiliza substâncias como adenosina, solução salina hipertônica, exercício físico, manitol ou hiperventilação voluntária eucápnica que promovem liberação de mediadores endógenos pré-formados (histamina, prostaglandinas, leucotrienos), promovendo contração da musculatura lisa das vias aéreas (GINA 2011-12)[26].

Os TBP são importantes para a decisão diagnóstica, especialmente nos casos com manifestações de tosse crô-

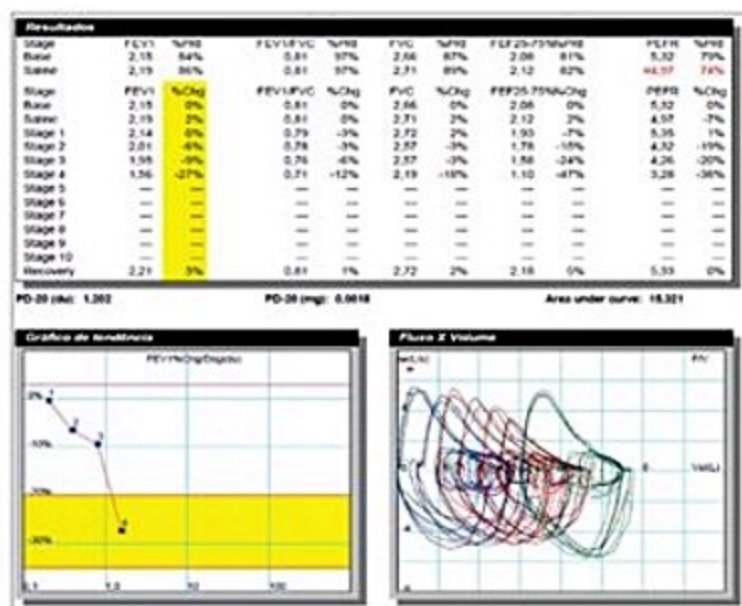



Figura 16. Teste de broncoprovocação com metacolina.
Fonte: Laboratório de Função Pulmonar – InCor-HCFMUSP.

nica ou dispneia, com espirometria normal, uma vez que apresentam alta sensibilidade e elevado valor preditivo negativo (VPN). Assim sendo, um TBP com resultado negativo, em indivíduos sintomáticos, exclui o diagnóstico de asma como causa desses sintomas. Finalmente, é importante ressaltar que a HR das vias aéreas não é exclusiva da asma, podendo ser positiva em outras doenças obstrutivas e em presença de rinite[28].

Avaliação da etiologia alérgica

A presença de alergia aumenta a probabilidade do diagnóstico de asma, auxiliando na identificação dos fatores etiológicos que desencadeiam o processo inflamatório das vias aéreas e causam sintomas na asma alérgica (GINA 2011-12)[26]. A documentação de exposição a alérgenos relacionados com a asma pode ser identificada durante a anamnese e a confirmação é realizada por meio de provas *in vivo* (testes cutâneos) ou *in vitro* (determinação da concentração sanguínea de IgE específica). A IgE total sérica aumentada sugere a etiologia alérgica que pode ser confirmada pelas IgEs específicas elevadas (p. ex., para ácaro, mofo, epitélio animal). A técnica mais utilizada para realizar os testes cutâneos é a de puntura (*prick test*), a qual pode ser complementada pelo teste intradérmico em situações específicas. Os testes cutâneos são preferíveis aos exames sanguíneos por serem mais simples e de menor custo, além de demonstrarem a sensibilização ao paciente, aumentando a adesão ao tratamento. No nosso meio predomina a sensibilização a alérgenos inaláveis, sendo os mais frequentes os ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis*). A broncoprovocação específica, que consiste na administração de aeroalérgenos por via inalatória, também pode ser realizada. O exame não é utilizado na prática clínica, sendo reservado para investigação de casos complexos em centros de referência e para pesquisas[29].

Radiografia de tórax

A radiografia de tórax é um exame clássico na avaliação de qualquer doença pulmonar. A asma por si só não promove alterações radiológicas importantes e no período entre as crises o exame é geralmente normal, podendo logo de início excluir uma série de doenças com sintomas semelhantes à asma. Durante exacerbações e nos quadros mais graves pode eventualmente apresentar os sinais clássicos de hiperinsuflação pulmonar.

A importância da radiografia de tórax na asma é excluir outras patologias associadas. Durante as exacerbações graves sua indicação remete a avaliação de possíveis complicações como pneumotórax, pneumodiastino, pneumonia e atelectasia.

Tomografia computadorizada de tórax

A tomografia de tórax de alta resolução (TCAR) permite a visualização das vias aéreas e do parênquima pulmonar com maior detalhe do que a tomografia convencional e a radiografia do tórax. O exame está indicado em casos de asma grave ou de difícil controle. As alterações mais observadas na TCAR de pacientes com asma grave são: espessamento brônquico (100%), aprisionamento aéreo nas imagens em expiração (87%), diminuição da atenuação do parênquima na inspiração (60%) e o estreitamento da luz brônquica (40%)[30]. Uma vantagem adicional da realização da TCAR é a exclusão de outras doenças, como bronquiectasias, enfisema, bronquiolite obliterante e aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA)[31]; no entanto, a asma grave pode ser indistinguível da bronquiolite obliterante[30].

Em pacientes com asma grave, sem indicação específica para realização de tomografia para investigação diagnóstica, recomenda-se a realização de TCAR somente nos casos em que a apresentação da doença for atípica. Como exemplo, em pacientes com hipersecreção, declínio rápido de função pulmonar, redução da difusão do monóxido de carbono e ausência de atopia em crianças com asma de difícil controle[32].

Diagnósticos diferenciais

A Iniciativa Global para Asma (GINA) foi pioneira na aplicação do conceito de desvincular a asma da DPOC no âmbito das doenças pulmonares obstrutivas. Isso permitiu estudá-las em grupos distintos, com o objetivo de pesquisar tratamentos e intervenções específicas. Nessa época, a American Thoracic Society (ATS) publicou um documento sobre a doença pulmonar obstrutiva crônica[33], que traz um diagrama proporcional de *Venn* sobre doenças pulmonares obstrutivas, mostrando as inter-relações entre asma, enfisema e bronquite crônica, entrelaçadas pela presença ou ausência de obstrução ao fluxo aéreo (Figura 17). Nos anos seguintes a bronquiolite foi reconhecida e incorporada ao diagrama. Esse diagrama permite a identificação de pacientes com características marcadas de cada um dos espectros das doenças pulmonares obstrutivas. Concomitantemente, mostra

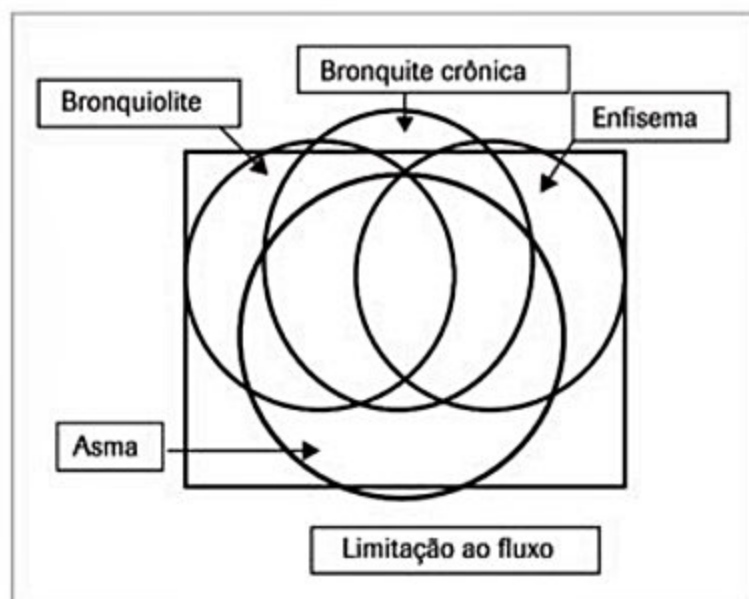



Figura 17. Diagrama proporcional de Venn, abordando as inter-relações das doenças pulmonares obstrutivas.

que uma parcela significativa de pacientes apresenta características múltiplas, sem que se possa definir um único diagnóstico.

Os principais diagnósticos diferencias da asma variam de acordo com a faixa etária (Quadro 2). Doenças que causam obstrução alta das vias aéreas (tumor, corpo estranho, estenose), que levam a dispneia (ICC, obesidade, deformidade da caixa torácica, ansiedade, miopatia) e outras doenças pulmonares obstrutivas ou supurativas (DPOC, bronquiolite, bronquiectasia, fibrose cística) são os principais diagnósticos diferenciais.

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC): tem característica de evolução insidiosa. A dispneia evolui de forma mais grave e progressiva e a maioria dos indivíduos tem histórico de tabagismo e/ou exposição à queima de biomassa. Dados clínicos e antecedentes podem auxiliar no diagnóstico diferencial entre ambas (Quadro 3).

Infecções virais e bacterianas: em alguns pacientes, podem induzir HRB por semanas a meses, especialmente após uma infecção de via aérea inferior. As crianças podem apresentar sibilância durante infecção viral respiratória, sem necessariamente evoluírem para um quadro de asma posteriormente. Alguns pacientes não são atópicos e geralmente só apresentam sibilos na vigência de infecção respiratória durante os 3 primeiros anos de vida (sibilantes transitórios). Não têm antecedentes pessoais de doença atópica, não apresentam sensibilização alérgica ou dermatite atópica associada nem história familiar de asma. A infecção bacteriana da via aérea inferior pode aumentar a HRB e a inflamação brônquica em pacientes com asma estabelecida. No entanto, ainda é controverso se esse tipo de infecção também pode contribuir para o desencadeamento de asma em indivíduos previamente saudáveis.

Bronquiolite viral: as infecções virais pelo vírus sincicial respiratório (VSR) e por outros (influenza, rinovírus, parainfluenza e adenovírus), em lactentes, podem causar inflamação aguda dos bronquíolos terminais. Os sintomas e sinais iniciais são de comprometimento de vias aéreas superiores e, após alguns dias, refletem o acometimento das vias aéreas inferiores, com dispneia, tosse, sibilos e crepitações à ausculta. Pode ocorrer cianose e apneia. A radiografia de tórax pode mostrar hiperinsuflação pulmonar, espessamento peribrônquico, opacificações segmentares e atelectasias. A resposta aos beta-agonistas e corticoides é variável. O efeito dos corticoides é geralmente muito inferior se comparado às crises de asma e seu uso é controverso nos casos leves.

Quadro 2. Diagnósticos diferenciais de acordo com a faixa etária

Crianças menores de 5 anos de idade
- Rinossinusite
- Doença pulmonar crônica da prematuridade e malformações congênitas
- Fibrose cística, bronquiectasias, bronquiolite obliterante pós-infecciosa e discinesia ciliar
- Síndromes aspirativas (refluxo gastroesofágico, distúrbios de deglutição, fístula traqueoesofágica e aspiração de corpo estranho)
- Laringotraqueobroncomalácia, doenças congênitas da laringe (estenose e hemangioma) e anel vascular
- Tuberculose
- Cardiopatias
- Imunodeficiências

Crianças acima de 5 anos de idade e adultos
- Rinossinusite
- Síndrome de hiperventilação alveolar e síndrome do pânico
- Obstrução de vias aéreas superiores (neoplasias e aspiração de corpo estranho)
- Disfunção das cordas vocais
- DPOC e outras doenças obstrutivas das vias aéreas inferiores (bronquiolites, bronquiectasias e fibrose cística)
- Doenças difusas do parênquima pulmonar
- Insuficiência cardíaca diastólica e sistólica
- Doenças da circulação pulmonar (hipertensão e embolia)

Quadro 3. Principais características da DPOC e asma

DPOC	Asma
Início após os 40 anos de idade	Início na infância, mas pode haver um grande período assintomático com reinício dos sintomas após os 40 anos de idade
Antecedentes de atopias: ausentes ou presentes	Antecedentes de atopias: presentes com frequência
História familiar de asma ou outras atopias: ausente ou presente	História familiar de asma ou outras atopias: presentes com frequência
História de tabagismo ou exposição prolongada a partículas inaladas: presentes	História de tabagismo ou exposição prolongada a partículas inaladas: presente ou ausente
Diminuição variável dos sintomas com o tratamento	Desaparecimento dos sintomas com o tratamento adequado
Espirometria com distúrbio obstrutivo com pouca ou nenhuma reversibilidade	Espirometria normal nas intercrises ou com distúrbio obstrutivo com acentuada reversibilidade

Fatores que dificultam o controle e situações especiais

Um dos fatores de piora ou comorbidade mais frequentemente associados à asma é a rinite perene. Apesar da grande prevalência de ambas[34] e dos resultados positivos de estudos de provocação alergênica nasal e pulmonar cruzados[35,36], o mecanismo fisiopatológico que une essas duas entidades é questionado. Um estudo com pacientes do nosso ambulatório demonstrou que o tratamento da rinite é tão importante quanto o da asma para o controle desta última[37], merecendo um editorial defendendo que asma e rinite eram lados diferentes da mesma "cerca inflamatória"[38]. O tratamento da rinite é parte integrante do manejo dos nossos pacientes com asma.

A sinusite crônica, com ou sem polipose, pode ser um dos fatores associados à gravidade da asma ou à dificuldade para controle[39,40]. A nasofibroscopia e a tomografia computadorizada dos seios da face podem ser empregadas para avaliação. A eventual manipulação cirúrgica dos seios paranasais deve ser levada em consideração em asmáticos, principalmente nos que não se controlam com medicação otimizada.

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) aparece muitas vezes associada à asma, influenciando no seu controle. A prevalência de DRGE em asmáticos é alta, possivelmente porque ambas são muito prevalentes[41]. Embora a interação entre ambas venha sendo estudada há anos, até o momento não se conseguiu demonstrar relação de causa e consequência. Os estudos com objetivo de determinar mecanismos fisiopatológicos chegaram a resultados controversos. O mesmo ocorreu com estudos com o objetivo de reduzir os sintomas de asma com uso de inibidores de bomba de prótons (IBP)[42,43]. Uma das maiores dificuldades é o padrão-ouro para diagnóstico de DRGE. De maneira geral, asmáticos sintomáticos, apesar de medicação adequada e portadores de sintomas e/ou sinais de DRGE, devem ser tratados com doses altas de IBP por 12 a 16 semanas[44,45].

A obesidade é outra comorbidade bastante prevalente em asmáticos, especialmente os com doença mais grave e maior dificuldade de controle[46,47]. Um resultado de estudo com intervenção para emagrecimento de asmáticos obesos demostrou melhora clínica e da qualidade de vida (QV) de asmáticos comparados aos controles[48].

A prevalência de ansiedade e depressão em asmáticos é estimada em 30 e 9%, respectivamente[49]. Os pacientes com problemas psíquicos usam doses mais elevadas de corticosteroides inalados e têm pior QV relacionada à saúde[50]. Estudo transversal avaliando sintomas de ansiedade e depressão em pacientes dos nossos ambulatórios de asma e DPOC mostrou que entre os asmáticos a prevalência de ansiedade moderada e grave foi significativamente maior do que nos portadores de DPOC[51]. Recentemente, mostramos que 3 meses de treinamento aeróbico de asmáticos persistentes, adequadamente medicados, possibilitaram a redução significativa dos níveis de ansiedade e depressão, com melhora na QV relacionada à saúde e aumento significativo dos dias livres de sintomas de asma[52].

Asmáticos tabagistas têm pior controle da asma por provável aumento da permeabilidade da mucosa respiratória e diminuição da enzima histona-acetilase, mecanismos que interferem direta e indiretamente na ação anti-inflamatória dos corticosteroides[53]. Avaliar se o paciente é fumante (ativo ou passivo) ou não, no momento da consulta ambulatorial, é um desafio. Mas conhecer a prevalência de tabagismo entre os asmáticos é fundamental para a estratégia terapêutica e o prognóstico. A prevalência de tabagismo em nossos asmáticos foi de 20%, sendo 3% tabagistas ativos e 17% passivos. Entretanto, 33% eram ex-fumantes[54]. A entidade atualmente denominada de síndrome de sobreposição (*overlap syndrome* – ACOS)[26] ganhou espaço por conta da dificuldade que por vezes ocorre para distinguir a asma da DPOC, particularmente em tabagistas e idosos.

Deve-se também chamar a atenção para a asma ocupacional, que, apesar de corresponder a uma pequena parte dos asmáticos (5 a 10%), está associada a alta morbidade. Indivíduos doentes que não melhoram com o afastamento de seus locais de trabalho podem evoluir com uma forma grave de asma, frequentemente dependente de corticosteroides orais e/ou altas doses de corticosteroides inalados[55]. História clínica detalhada, principalmente em pacientes com início tardio da doença, pode ajudar a identificar esse tipo de asma.

Classificação

A avaliação da asma de acordo com a gravidade leva em consideração uma combinação de sintomas, necessidade de medicação de resgate (beta-2-agonista de curta ação) e função pulmonar, e tem como principal objetivo a determinação da dose de medicação suficiente para que se atinja o controle clínico no menor prazo possível.

De acordo com a gravidade da asma – antes do início do tratamento

Quanto à gravidade, a asma pode ser classificada em quatro tipos: intermitente, persistente leve, persistente moderada e persistente grave (Quadro 4) (GINA 2002)[26].

A classificação quanto à gravidade deve ser realizada antes do início da terapêutica, ou seja, em pacientes virgens de tratamento, e tem importância no momento de se tomar decisões em relação à terapia inicial a ser instituída. A terapia da asma envolve uma abordagem gradual, na qual o nível do tratamento aumenta com a gravidade da doença (GINA 2002)[26].

Esses aspectos ressaltam a importância da realização de avaliação periódica do paciente com asma e a relevância do estabelecimento do tratamento de manutenção ao longo do tempo de acordo com o nível de controle. Assim sendo, para os pacientes que já estão em tratamento

Quadro 4. Principais parâmetros para classificação da gravidade da asma, antes do início do tratamento (GINA 2002)[26]

Tipo 1: intermitente
- Sintomas menos de uma vez por semana
- Exacerbações
- Sintomas noturnos não mais que duas vezes por mês
- FEV_1 ou PEF ≥ 80% previsto
- Variação do PEF ou VEF 1 < 20%

Tipo 2: persistente leve
- Sintomas mais de uma vez por semana, mas menos que uma vez por dia
- Exacerbações podem afetar atividades e sono
- Sintomas noturnos mais de duas vezes por mês
- FEV_1 ou PEF ≥ 80 previsto
- Variação do PEF ou VEF 1 entre 20 e 30%

Tipo 3: persistente moderada
- Sintomas diariamente
- Exacerbações podem afetar atividades e o sono
- Sintomas noturnos em mais de uma vez por semana
- Uso diário de beta-2-agonistas inalatórios de curta duração
- FEV_1 ou PEF 60-80% previsto
- Variação do PEF ou VEF 1 > 30%

Tipo 4: persistente grave
- Sintomas diariamente
- Exacerbações frequentes
- Sintomas noturnos de asma frequentes
- Limitação de atividades físicas
- FEV_1 ou PEF ≤ 60% previsto
- Variação do PEF ou VEF 1 > 30%

de manutenção, a classificação deve ser realizada com enfoque no controle da doença.

De acordo com os níveis de controle da asma – pacientes em tratamento

O objetivo do manejo da asma é atingir e manter o controle da doença. A análise do controle avalia a extensão com a qual as manifestações da asma são suprimidas, espontaneamente ou pelo tratamento. Compreende dois domínios distintos: o controle das limitações clínicas atuais e a redução dos riscos futuros (Figura 18).

A avaliação do controle com enfoque nas limitações atuais deve ser realizada em relação às últimas quatro semanas. Inclui verificação dos sintomas, da necessidade de medicação de alívio, da limitação de atividades físicas e da intensidade da limitação ao fluxo aéreo. A análise desses parâmetros nos pacientes em tratamento permite a classificação da asma em três grupos distintos: asma controlada, asma parcialmente controlada e asma não controlada (Quadro 5) (GINA 2013)[26,56]. A prevenção de riscos futuros inclui reduzir a instabilidade da asma, prevenir ocorrência de exacerbação e a queda acelerada da função pulmonar, além de prevenir os efeitos adversos do tratamento.

Instrumentos utilizados para avaliação do controle da asma

Atualmente, temos à disposição instrumentos objetivos de monitorização da asma adaptados culturalmente para língua portuguesa. Os mais utilizados são o Questionário de Controle da Asma – ACQ (*Asthma Control Questionnaire*)[57] e o Teste de Controle da Asma – ACT (*Asthma Control Test*)[58].

O ACQ foi desenvolvido para avaliar o controle da asma na semana anterior a da sua aplicação e inclui a avaliação pulmonar funcional[57,59]. Consiste de sete questões com alternativas que variam de 0 a 6 pontos (0 = bem controlada e 6 = mal controlada). O escore final refere-se à média das sete respostas. Estudos prospectivos apresentam dois pontos de corte para discriminar, com segurança, a asma controlada da não controlada (escores ≤ 0,75 e ≥ 1,5, respectivamente)[60]. Uma variação ≥ 0,5 pontos é considerada clinicamente significativa[57]. Existe validação do ACQ para uso no Brasil com boa capacidade de discriminar asma não controlada em pacientes ambulatoriais no nosso país[61].

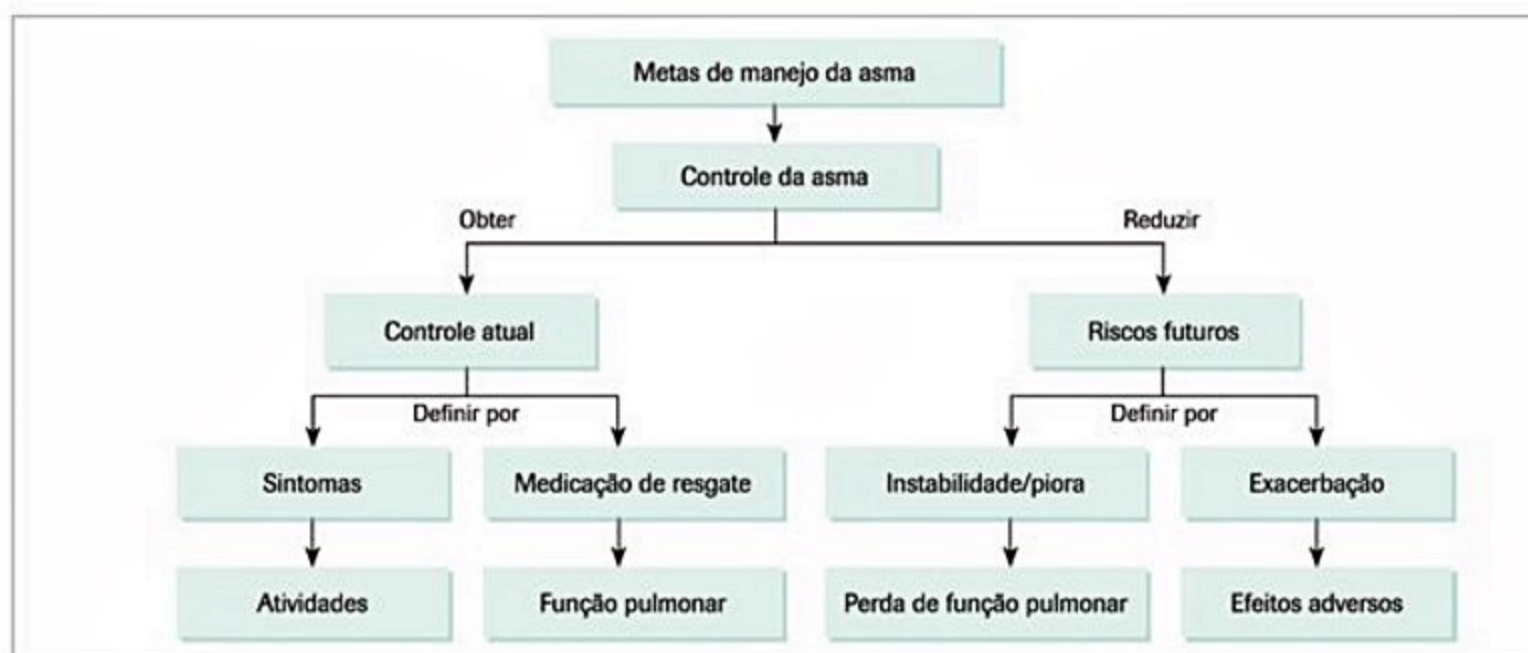



Figura 18. Controle atual e prevenção de risco futuro.

Quadro 5. Principais parâmetros para classificação da asma de acordo com o controle – níveis de controle do paciente com asma (GINA 2013)[26]

A. Avaliação do controle clínico corrente (preferencialmente mais de 4 semanas)			
Características	**Controlado (todos a seguir)**	**Parcialmente controlado (qualquer medida presente)**	**Não controlado**
Sintomas diurnos	Nenhum (2 vezes ou menos por semana)	Mais que 2 vezes por semana	Três ou mais parâmetros de asma parcialmente controlada*†
Limitação de atividades	Nenhuma	Qualquer	
Sintomas noturnos/despertares	Nenhum	Qualquer	
Necessidade de medicamentos/ tratamento de resgate	Nenhuma (2 vezes ou menos por semana)	Mais que 2 vezes por semana	
Função pulmonar (PEF ou FEV_1)‡	Normal	< 80% do previsto ou da melhor medida individual (se conhecida)	
B. Avaliação do risco futuro (risco de exacerbações, instabilidade, declínio rápido na função pulmonar, efeitos colaterais)			
Parâmetros associados com risco elevado ou eventos adversos no futuro incluem: Controle clíco precário, exacerbações frequentes no ano anterior*, internação por asma, baixo FEV_1, exposição à fumaça de cigarro, altas doses de medicamentos.			

* Qualquer exacerbação exige tratamento de manutenção para assegurar que é adequada. † Por definição, uma exacerbação em qualquer semana torna-se uma semana de asma não controlada. ‡ Sem administração de broncodilatador. A função pulmonar não é testada confiavelmente em crianças com menos de 5 anos de idade.

O ACT[58] é um questionário prático e simples, desenvolvido para avaliar o controle da asma nas últimas quatro semanas, especialmente quando a espirometria não é disponível. Foi validado em português para uso no Brasil[62]. Consiste em cinco questões e cada questão apresenta cinco alternativas que variam de 1 a 5 pontos, resultando em um escore total entre 5 e 25 pontos. O escore de 25 pontos significa controle total ou a remissão clínica dos sintomas da asma. Escore entre 20 e 24 pontos indica controle adequado e um escore abaixo de 20 significa asma não controlada, alertando para a necessidade de mudanças no tratamento para obtenção do controle. Uma variação ≥ 3 pontos é considerada clinicamente significativa.

Fenótipos de asma

É crescente o conhecimento de que a asma é uma doença heterogênea, tanto no que tange às suas manifestações, como em relação à resposta ao tratamento. Essa heterogeneidade é reconhecida como fenótipos. Os fenótipos são características resultantes da interação entre fatores genéticos do indivíduo e o meio ambiente. Nesse contexto, vários autores discutem se a identificação de fenótipos da asma poderia resultar em terapêuticas personalizadas/individualizadas[46,63,64]. Diferentes fenótipos são descritos com base nas características clínicas dos pacientes, como atopia, idade de início da doença, duração da asma e comorbidades[46,63,65,66]. Estudos de coortes internacionais[46,63,65] contribuíram para uma melhor definição desses subtipos de asma.

Os resultados de um estudo nacional descritivo[47] de pacientes com asma grave não controlada permitiram o agrupamento em quatro possíveis fenótipos, por meio da classificação hierárquica arbitrária de características alérgica, clínica, inflamatória e funcional (Figura 19).

A existência de diversos estudos sobre a caracterização dos fenótipos da asma tem como objetivo predizer a evolução e a resposta a tratamento específico, definindo grupos de pacientes com mecanismos particulares da doença. Entretanto, não há um consenso de quantos fenótipos são relevantes, porque são caracterizados a partir de fatores que podem se sobrepor (demográficos, funcionais, inflamatórios, patológicos e clínicos).

Tratamento

O manejo da asma deve incluir um plano de ação com abordagem da relação médico-paciente, identificação e controle dos fatores de risco e tratamento para manutenção do controle da asma. Também faz parte dele orientações objetivas para um plano de automanejo da doença, que incluem, entre outras:

- Treinamento do uso adequado de dispositivos para inalação.

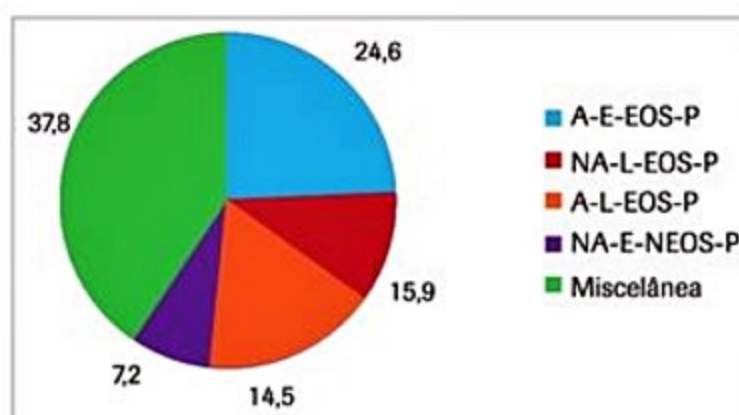



Figura 19. Possíveis fenótipos de uma coorte de asmáticos grave. Classificação hierárquica de características.

A: atópico; NA: não atópico; E: asma de início precoce; L: asma de início tardio; EOS: eosinofilia escarro-positiva; NEOS: eosinofilia escarro-negativa; P: limitação persistente ao fluxo aéreo. Fonte: adaptada de Carvalho-Pinto[47].

- Diferenciação entre medicação de alívio (broncodilatadores), preventiva ou de controle da doença (anti-inflamatórios) e para tratamento das exacerbações.
- Reconhecimento de sinais precoces de gravidade das crises.
- Treinamento dos pacientes e familiares.

Apesar de não haver cura para a asma, os principais objetivos do tratamento incluem: obter e manter o controle clínico, atingir valores de função pulmonar o mais próximo do normal, manter atividade de vida diária normal, incluindo a possibilidade de executar exercícios físicos, prevenir exacerbações, evitar efeitos adversos das medicações e prevenir mortalidade.

A educação sobre a doença, associada ao tratamento farmacológico, é fundamental no manejo da asma. É importante identificar e reduzir a exposição a alérgenos e irritantes, controlar os fatores capazes de intensificar os sintomas ou precipitar exacerbações, e assegurar a utilização correta dos medicamentos.

Adesão ao tratamento, educação em asma e uso de inaladores

A adesão ao tratamento representa um desafio no manejo da asma. Apesar da disponibilidade de medicação efetiva para controle da asma, a adesão ao tratamento inalado ainda é muita baixa. No Brasil, dados apontam que somente 52% dos asmáticos moderado-graves utilizavam a medicação prescrita da forma adequada[67]. Resultados semelhantes são observados em estudos internacionais que reportam aderência de aproximadamente 50% dos pacientes[68]. A maior taxa de adesão no estudo nacional foi observada em pacientes com asma grave, atingindo 63,9%[67], mas dados recentes demonstram taxas que atingem os 83,8%, em asmáticos graves, acompanhados e monitorados em um serviço público de referência, com fornecimento gratuito de medicamentos e atendimento multidisciplinar[69]. Apesar dessas taxas otimistas, deve-se salientar que pacientes com asma grave podem apresentar maiores riscos de não adesão ao tratamento proposto quando comparados àqueles com asma de menor gravidade[70].

Assim sendo, é fundamental identificar os fatores que dificultam a adesão ao tratamento para que seja possível a intervenção nessas questões (Quadro 6)[71,72].

A educação, associada ao tratamento farmacológico, deve fazer parte do manejo da asma em qualquer idade[73]. Os benefícios dos programas de educação no controle clínico da doença, nos custos diretos e na QV também foram demonstrados em estudos nacionais[73-75].

Apesar das evidências e recomendações, os dados indicam um cenário com deficiências importantes no conhecimento sobre a asma e destacam que programas de educação resultam em melhor controle clínico do paciente[76,77]. A elaboração de questionários para avaliar conhecimento de asma, em versões para profissionais de saúde e pacientes, e de um programa educacional para pacientes, demonstrou para médicos recém-formados e residentes aumento significativo na habilidade de prescrever, mas não na capacidade de diagnosticar asma[72]. Posteriormente, quando aplicados antes e depois de um programa de educação de 2 dias, em uma população de agentes de saúde e auxiliares de enfermagem, mostraram aumento significativo do conhecimento da asma e do seu tratamento[78].

Quadro 6. Principais causas de dificuldades na adesão ao tratamento

Ligadas ao médico
Má identificação dos sintomas e dos agentes desencadeantes
Indicação inadequada de broncodilatadores
Falta de treinamento das técnicas inalatórias e de prescrição de medicamentos preventivos
Diversidade nas formas de tratamento
Falta de conhecimento dos consensos
Ligadas ao paciente
Interrupção da medicação na ausência de sintomas
Uso incorreto da medicação inalatória
Dificuldade de compreender esquemas terapêuticos complexos
Suspensão da medicação por conta de efeitos indesejáveis
Falha no reconhecimento da exacerbação dos sintomas

Adaptado de Peterson et al. e Vieira et al.

A maioria das medicações utilizadas para tratamento da asma é por via inalada, sendo, portanto, fundamental o conhecimento das técnicas de uso dos dispositivos inalatórios por todos os profissionais da saúde com o objetivo de orientação do paciente e avaliação da utilização deles. Uma avaliação do conhecimento de médicos recém-formados para elaboração de prescrição e orientação de asmáticos verificou que quase 80% sabiam prescrever adequadamente as medicações para asma, mas somente 30% sabiam demonstrar corretamente o uso de inalatórios[79].

O conhecimento adquirido de estudos previamente publicados, associado aos resultados obtidos com os programas de educação em asma[80,81], indica a necessidade de vincular projetos de educação ao atendimento médico. Um programa de educação em asma aumentou de forma significativa o entendimento da doença e o seu tratamento e diminuiu significativamente o uso de corticosteroide oral, visitas a pronto-socorro e faltas ao trabalho e escola[82]. Nessa mesma linha, um programa de educação utilizando questionário estruturado (ACT) para medir o controle de asma e a implantação de um plano de ação específico resultou em melhor controle da asma e da qualidade de vida, diminuição de sintomas de ansiedade, melhora no conhecimento da asma e no uso do dispositivo inalado, quando comparado a um grupo controle[83]. Dados semelhantes foram observados com um programa de atenção farmacêutica ao paciente asmático, demonstrando melhora significativa na técnica de uso do dispositivo inalado quando comparado a um grupo controle[84] e impacto significativo no controle clínico e na QV, medidos por questionários específicos, além de evidenciar a melhor utilização dos dispositivos inalados[85].

A aquisição desse conhecimento no manejo da asma indica a necessidade de incorporar a orientação da técnica para utilização dos dispositivos inalados para controlar os pacientes com asma. O emprego de vídeos sobre o

uso desses inaladores de acesso livre facilita o processo educacional repetitivo[86].

Etapas do tratamento medicamentoso

O tratamento é dividido em cinco etapas (Figura 20), e cada paciente deve ser alocado para uma dessas etapas de acordo com o tratamento atual e o seu nível de controle (Quadro 5). O tratamento será ajustado de forma dinâmica, na dependência dos resultados alcançados. Salienta-se aqui a importância de promover educação sobre a doença e orientação quanto ao controle ambiental em todas as etapas.

O Quadro 7 apresenta a equivalência dos diversos corticoides inalatórios em doses baixas, moderadas e elevadas para adultos e para crianças com idade superior a 5 anos.

Etapa 1: medicação de resgate para o alívio dos sintomas

Na etapa 1, o tratamento medicamentoso baseia-se apenas na utilização de medicação de resgate para alívio dos sintomas. Está indicado para pacientes que têm sintomas ocasionais, duas vezes ou menos por semana e de curta duração. Para a maioria dos pacientes nessa etapa, utiliza-se um β2-agonista de início rápido de ação (salbutamol, fenoterol ou formoterol). Como alternativas estão anticolinérgico inalatório, β2-agonista oral ou teofilina oral, e os medicamentos orais têm um início de ação mais lento e um maior risco de efeitos adversos.

Etapa 2: medicação de alívio mais um único medicamento de controle

Na etapa 2, a primeira escolha são os corticoides inalados em doses baixas. Para pacientes que não conseguem utilizar a via inalatória ou que têm efeitos adversos intoleráveis com o uso de corticoide inalado, a alternativa são os antileucotrienos[87].

Etapa 3: medicação de alívio mais um ou dois medicamentos de controle

Na etapa 3, a primeira escolha é a associação de um corticoide inalado em doses baixas a um β2-agonista inalado de ação prolongada. Um β2-agonista de início rápido de ação é utilizado para o alívio de sintomas, quando necessário. Aumentar a dose do corticoide inalado pode ser alternativa à associação de um β2-agonista de ação prolongada. Outras opções são a adição de um antileucotrieno ao corticoide inalado em doses baixas ou a adição de teofilina, nessa ordem[87].

Etapa 4: medicação de alívio mais dois ou mais medicamentos de controle

Na etapa 4, o tratamento deve ser conduzido por um médico especialista no tratamento da asma, sempre que possível. A principal opção é a associação de corticoide inalado em doses médias ou altas a um β2-agonista de ação prolongada. As alternativas são adicionar um antileucotrieno ou teofilina à associação descrita[87].

Etapa 5: medicação de alívio mais medicação de controle adicional

Na etapa 5, a principal opção é adicionar corticoide oral às outras medicações de controle que já estão sendo utilizadas, sempre considerando os efeitos adversos potencialmente graves dessa classe de medicamentos. Esse esquema somente deve ser empregado para pacientes com

Nível do controle	Ação
Controlada	Manter o tratamento e identificar a menor dose para manter o controle
Parcialmente controlada	Considerar aumentar a dose para atingir o controle
Não controlada	Aumentar etapas até conseguir o controle
Exacerbação	Tratar como exacerbação

Etapas do tratamento				
Etapa 1	Etapa 2	Etapa 3	Etapa 4	Etapa 5
Educação e controle ambiental				
BD de curta ação por demanda	**BD de curta ação por demanda**			
Opções de medicamentos controladores para as etapas 2 a 5	**Selecione uma das opções abaixo**	**Selecione uma das opções abaixo**	**Selecione uma das opções abaixo**	**Adicionar um ou mais em relação à etapa 4**
	Dose baixa de CI	**Dose baixa de CI + LABA**	**Dose moderada ou alta de CI + LABA + antileucotrienos**	Corticoide oral na dose mais baixa possível
	Antileucotrienos	Dose média ou alta de CI	Dose moderada ou alta de CI + LABA + teofilina de liberação lenta	Tratamento com anti-IgE
		Dose baixa de CI + teofilina de liberação lenta		

Figura 20. Manejo da asma baseado no nível de controle para maiores de 5 anos.

Quadro 7. Equivalência de dose dos diversos corticoides inalatórios (GINA 2015)[26]

Medicamento	Dose diária (mcg)		
	Baixa	**Média**	**Alta**
Adultos e adolescentes (acima de 12 anos de idade)			
Beclometasona dipropionato (HFA)*	200-500	> 500-1.000	> 1.000
Beclometasona dipropionato (HFA)*	100-200	> 200-400	> 400
Budesonida (DPI)	200-400	> 400-800	> 800
Ciclesonida (HFA)	80-160	>160-320	> 320
Fluticasona propionato (DPI)	100-250	> 250-500	> 500
Fluticasona propionato (HFA)	100-250	> 250-500	> 500
Mometasona furoato	110-220	> 220-440	> 440
Triancinolona acetonide	400-1.000	> 1.000-2.000	> 2.000
Crianças de 6 a 11 anos de idade			
Beclometasona dipropionato (HFA)*	100-200	> 200-400	> 400
Beclometasona dipropionato (HFA)*	50-100	> 100-200	> 200
Budesonida (DPI)	100-200	> 200-400	> 400
Budesonida (nebulização)	250-500	> 500-1000	> 1000
Ciclesonida	80	> 80-160	> 160
Fluticasona propionato (DPI)	100-200	> 200-400	> 400
Fluticasona propionato (HFA)	100-200	> 200-500	> 500
Mometasona furoato	110	≥ 220-440	≥ 440
Triancinolona acetonida	400-800	> 800-1.200	> 1.200

CFC: clorofluorcarbono propelanil; DPI: inalatório em pó seco; HFA: hidrofluoralcano como propelente. * Beclometasona dipropionato CFC é incluído para comparação com literatura mais antiga.

asma não controlada na etapa 4, que apresentam manutenção de limitação de suas atividades de vida diária e exacerbações frequentes (desde que tenham adesão ao tratamento questionada e verificada). A dose do corticoide oral deve ser a menor possível para manter o controle da doença e os potenciais efeitos adversos esclarecidos e discutidos com o paciente. A adição de anti-IgE para pacientes atópicos é uma alternativa ao corticoide oral nessa etapa do tratamento, com o objetivo de melhorar o controle da asma e reduzir o risco de exacerbações.

A última atualização da GINA em 2015 recomenda a adição de anticolinérgico de longa ação (brometo de tiotrópio) como uma opção alternativa para medicação de controle, nas etapas 4 e 5, para pacientes exacerbadores (GINA 2015)[26].

Algumas peculiaridades do tratamento devem ser observadas[87]:

- Em pacientes que irão iniciar o tratamento, deve-se fazê-lo na etapa 2 ou, se o paciente estiver muito sintomático, iniciar pela etapa 3.
- Independentemente da etapa de tratamento, medicação de resgate deve ser prescrita para o alívio dos sintomas conforme a necessidade.
- Em crianças menores de 5 anos de idade, não é recomendado o uso de β2-agonista de ação prolongada, porque os efeitos colaterais ainda não estão adequadamente estudados nessa faixa etária.
- Pacientes com asma moderada ou grave devem receber vacinação contra influenza anualmente. As vacinas são seguras tanto para adultos como para crianças (GINA 2011-2012)[26].

Programas de manejo da asma no Brasil

A implantação de programas de controle da asma no Brasil[81,88] ocorreu a partir de meados dos anos 1990, com o reconhecimento da asma, por parte de autoridades governamentais, como um problema de saúde pública. No Estado de Minas Gerais, os programas para tratamento de asma[89,90] incluíram crianças e adolescentes e obtiveram redução na procura por serviços de emergência e das hospitalizações. Em Salvador/BA, o programa para adultos com asma grave resultou em redução significativa nas hospitalizações[91]. O programa aplicado em Londrina/PR obteve queda acentuada das internações, melhora da adesão ao tratamento e redução significativa de encaminhamentos para a atenção secundária em saúde[92]. Esses programas mostram que decisões políticas adequadas em saúde são capazes de alterar os indicadores relacionados à asma, com resultado positivo.

Aspectos legais

A primeira versão dos *Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas* (PCDT) para o tratamento da asma e o manual *Linhas de atenção à asma e rinite na atenção básica* foram publicados em 2002 pelo Ministério da Saú-

de. Em novembro de 2013 foi publicada uma nova atualização do PCDT, que regulamenta e disciplina as ações de diagnóstico e tratamento da asma, incluindo fluxogramas de competência e hierarquização do tratamento dentro do Sistema Único de Saúde (SUS) (Ministério da Saúde. Brasil. Portaria n. 1317, de 25 de novembro de 2013).

Considerações finais

A asma é uma doença inflamatória crônica de alta prevalência, tornando-se especialmente importante quando se refere a ações de saúde pública.

Na maioria dos casos a etiologia é alérgica, com resposta mediada por IgE, causando reações imediatas e tardias, que resultam em resposta inflamatória crônica característica da doença, promovendo HRB e redução do calibre das vias aéreas. Esse processo é resultado da interação entre fatores genéticos, ambientais e específicos que estimulam e mantêm a inflamação brônquica, responsável pelos sintomas. A confirmação do diagnóstico dá-se pelo quadro clínico e função pulmonar. É comum a presença de comorbidades e fatores desencadeantes que dificultam o controle da doença.

Antes do início do tratamento, a doença pode ser classificada de acordo com a gravidade. Após a instituição do tratamento, o manejo é realizado de acordo com o nível de controle. É fundamental incluir no manejo ações de educação, inclusive para diferenciação entre medicação de alívio e de controle, estratégias de adesão ao tratamento e orientações de técnica para uso de inaladores. A implantação de programas de controle da asma e especialmente aqueles que incluem o acesso à medicação sem custos e programas educacionais acoplados resulta em melhor controle, redução de visitas à emergência e internações.

Referências bibliográficas

1. Barnes PJ. New concepts in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma. J Allergy Clin Immunol. 1989;83(6):1013-26.
2. Reed CE. Basic mechanisms of asthma. Role of inflammation. Chest. 1988; 94(1):175-7.
3. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, November 1986. Am Rev Respir Dis. 1987;136(1):225-44.
4. GINA. Global Initiative for Asthma – GINA. Bethesda: Global Initiative for Asthma. updated 2011. p. [Adobe Acrobat document, p 78]. Disponível em: <http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2011.pdf>.
5. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Lancet. 1998;351(9111):1225-32.
6. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. Lancet. 2006;368(9537):733-43.
7. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da asma. J Bras Pneumol. 2012; 38:S1-43.
8. Ministério da Saúde do Brasil. Departamento de Informática do SUS [homepage on the Internet]. Brasília: DATASUS [cited 2012 Jan 25]. Morbidade hospitalar do SUS – por local de internação – Brasil. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/miuf.def>.
9. de Souza-Machado C, Souza-Machado A, Cruz AA. Asthma mortality inequalities in Brazil: tolerating the unbearable. ScientificWorld Journal. 2012;2012:625829.
10. Kumar RK. Understanding airway wall remodeling in asthma: a basis for improvements in therapy? Pharmacol Ther. 2001;91(2):93-104.
11. Vignola AM, Chanez P, Campbell AM, Souques F, Lebel B, Enander I, et al. Airway inflammation in mild intermittent and in persistent asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157(2):403-9.
12. Global Initiative for Asthma – GINA [homepage on the Internet]. Bethesda: Global Initiative for Asthma. [cited 2011 Apr 1] Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2010. [Adobe Acrobat document, 119 p.] Disponível em: <http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2010.pdf>.
13. Holgate ST. Pathogenesis of asthma. Clin Exp Allergy. 2008;38:872-97.
14. Olin JT, Wechsler ME. Asthma: pathogenesis and novel drugs for treatment. BMJ. 2014;349:g5517.
15. Husain NA, Kumar V. The lung. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic basis of disease. 7. ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2005. p. 15:723-15:727.
16. Elias JA, Lee CG, Zheng T, Ma B, Homer RJ, Zhu Z. New insights into the pathogenesis of asthma. J Clin Invest. 2003;111(3):291-7.
17. Harris RR, Carter GW, Bell RL, Moore JL, Brooks DW. Clinical activity of leukotriene inhibitors. Int J Immunopharmacol. 1995;17(2):147-56.
18. Subbarao P, Dorman SC, Rerecich T, Watson RM, Gauvreau GM, O'Byrne PM. Protection by budesonide and fluticasone on allergen-induced airway responses after discontinuation of therapy. J Allergy Clin Immunol. 2005;115(4):745-50.
19. Babu KS, Arshad SH. IgE: a marker of late asthmatic response? Clin Exp Allergy. 2001;31(2):182-5.
20. Yoshida M, Watson RM, Rerecich T, O'Byrne PM. Different profiles of T-cell IFN-gamma and IL-12 in allergen-induced early and dual responders with asthma. J Allergy Clin Immunol. 2005;115(5):1004-9.
21. O'Byrne P. Asthma pathogenesis and allergen-induced late responses. J Allergy Clin Immunol. 1998;102(5):S85-9.
22. Mauad T, Bel EH, Sterk PJ. Asthma therapy and airway remodeling. J Allergy Clin Immunol. 2007;120(5):997-1009; quiz 10-1.
23. IV Diretrizes brasileiras para o manejo da asma. J Bras Pneumol. 2006;32(Supl 7):S 447-S 474.
24. Solé D, Yamada E, Vana AT, Werneck G, Solano de Freitas L, Sologuren MJ, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): prevalence of asthma and asthma-related symptoms among Brazilian schoolchildren. J Investig Allergol Clin Immunol. 2001;11(2):123-8.
25. Maçãira EF, Algranti E, Stelmach R, Ribeiro M, Nunes MPT, Mendonça EMC, et al. Determinação de escore e nota de corte do módulo de asma do International Study of Asthma and Allergies in Childhood para discriminação de adultos asmáticos em estudos epidemiológicos. J Bras Pneumol. 2005;31:477-85. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132005000600004>.
26. Committee GE, Committee. GS. Global strategy for asthma management and prevention. Disponível em: <http://www.ginasthma.com>.
27. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005;26(2):319-38.
28. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da Asma. J Bras Pneumol. 2012;38:S1-S46.
29. Giavina-Bianchi JR PF, Fidalgo S, Duarte AJS. Hipersensibilidade dos pacientes com asma e rinite na cidade de São Paulo. Arch Argent Alergia Immunol Clin. 1996;27:12-6.
30. Jensen SP, Lynch DA, Brown KK, Wenzel SE, Newell JD. High-resolution CT features of severe asthma and bronchiolitis obliterans. Clin Radiol. 2002;57(12):1078-85.
31. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education Program. Expert Panel Report. J Allergy Clin Immunol. 1991;88(3 Pt 2):425-534.
32. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J. 2014;43(2):343-73.
33. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med. 1995;152(5 Pt 2):S77-121.
34. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, Group AW, Organization WH. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol. 2001;108(5 Suppl):S147-334.
35. Braunstahl GJ, Overbeek SE, Fokkens WJ, Kleinjan A, McEuen AR, Walls AF, et al. Segmental bronchoprovocation in allergic rhinitis patients affects mast cell and basophil numbers in nasal and bronchial mucosa. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164(5):858-65.
36. Braunstahl GJ, Overbeek SE, Kleinjan A, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. J Allergy Clin Immunol. 2001;107(3):469-76.
37. Stelmach R, do Patrocínio T, Nunes M, Ribeiro M, Cukier A. Effect of treating allergic rhinitis with corticosteroids in patients with mild-to-moderate persistent asthma. Chest. 2005;128(5):3140-7.
38. Stelmach R, Cukier A. Treating allergic rhinitis and asthma: different sides of the same fence. Expert Opin Pharmacother. 2006;7(10):1245-9.
39. Lin DC, Chandra RK, Tan BK, Zirkle W, Conley DB, Grammer LC, et al. Association between severity of asthma and degree of chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy. 2011;25(4):205-8.
40. ten Brinke A, Sterk P, Masclee A, Spinhoven P, Schmidt J, Zwinderman A, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. Eur Respir J. 2005;26(5):812-8.

41. Ratier JC, Pizzichini E, Pizzichini M. Gastroesophageal reflux disease and airway hyperresponsiveness: concomitance beyond the realm of chance? J Bras Pneumol. 2011;37(5):680-8.
42. dos Santos LH, Ribeiro IO, Sánchez PG, Hetzel JL, Felicetti JC, Cardoso PF. Evaluation of pantoprazol treatment response of patients with asthma and gastroesophageal reflux: a randomized prospective double-blind placebo-controlled study. J Bras Pneumol. 2007;33(2):119-27.
43. Kiljander TO, Harding SM, Field SK, Stein MR, Nelson HS, Ekelund J, et al. Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173(10):1091-7.
44. Gastroenterologia FBd, Digestiva SBdE, Digestiva CBdC, Tisiologia SBdPe. Gastroesophageal reflux disease: diagnosis. Rev Assoc Med Bras. 2011;57(5):499-507.
45. Moraes-Filho JP, Navarro-Rodriguez T, Barbuti R, Eisig J, Chinzon D, Bernardo W, et al. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease: an evidence-based consensus. Arq Gastroenterol. 2010;47(1):99-115.
46. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. Eur Respir J. 2003;22(3):470-7.
47. de Carvalho-Pinto RM, Cukier A, Angelini L, Antonangelo L, Mauad T, Dolhnikoff M, et al. Clinical characteristics and possible phenotypes of an adult severe asthma population. Respir Med. 2012;106(1):47-56.
48. Dias-Júnior SA, Reis M, de Carvalho-Pinto RM, Stelmach R, Halpern A, Cukier A. Effects of weight loss on asthma control in obese patients with severe asthma. Eur Respir J. 2014;43(5):1368-77.
49. Rimington LD, Davies DH, Lowe D, Pearson MG. Relationship between anxiety, depression, and morbidity in adult asthma patients. Thorax. 2001;56(4):266-71.
50. Bonala SB, Pina D, Silverman BA, Amara S, Bassett CW, Schneider AT. Asthma severity, psychiatric morbidity, and quality of life: correlation with inhaled corticosteroid dose. J Asthma. 2003;40(6):691-9.
51. Carvalho N, Ribeiro P, Ribeiro M, Nunes MP, Cukier A, Stelmach R. Comparing asthma and chronic obstructive pulmonary disease in terms of symptoms of anxiety and depression. J Bras Pneumol. 2007;33(1):1-6.
52. Mendes FA, Gonçalves RC, Nunes MP, Saraiva-Romanholo BM, Cukier A, Stelmach R, et al. Effects of aerobic training on psychosocial morbidity and symptoms in patients with asthma: a randomized clinical trial. Chest. 2010;138(2):331-7.
53. Stapleton M, Howard-Thompson A, George C, Hoover RM, Self TH. Smoking and asthma. J Am Board Fam Med. 2011;24(3):313-22.
54. Dias-Júnior S, Pinto R, Angelini L, Fernandes F, Cukier A, Stelmach R. Prevalence of active and passive smoking in a population of patients with asthma. J Bras Pneumol. 2009;35(3):261-5.
55. Fernandes A, Stelmach R, Algranti E. Occupational asthma. J Bras Pneumol. 2006;32(Suppl 2):S27-34.
56. Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF, Becker A, Zar HJ, Sly PD, et al. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. Pediatr Pulmonol. 2011;46(1):1-17.
57. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. Eur Respir J. 1999;14(4):902-7.
58. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. J Allergy Clin Immunol. 2004;113(1):59-65.
59. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED, Committee G. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. Respir Med. 2006;100(4):616-21.
60. O'Byrne PM, Reddel HK, Eriksson G, Ostlund O, Peterson S, Sears MR, et al. Measuring asthma control: a comparison of three classification systems. Eur Respir J. 2010;36(2):269-76.
61. Leite M, Ponte EV, Petroni J, D'Oliveira Júnior A, Pizzichini E, Cruz AA. Evaluation of the asthma control questionnaire validated for use in Brazil. J Bras Pneumol. 2008;34(10):756-63.
62. Roxo JP, Ponte EV, Ramos DC, Pimentel L, D'Oliveira Júnior A, Cruz AA. Portuguese-language version of the Asthma Control Test. J Bras Pneumol. 2010;36(2):159-66.
63. Dolan CM, Fraher KE, Bleecker ER, Borish L, Chipps B, Hayden ML, et al. Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2004; 92(1):32-9.
64. Luskin AT. What the asthma end points we know and love do and do not tell us. J Allergy Clin Immunol. 2005;115(4 Suppl):S539-45.
65. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. J Allergy Clin Immunol. 2007;119(2):405-13.
66. Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2004;113(1):101-8.
67. Chatkin J, Cavalet-Blanco D, Scaglia N, Tonietto R, Wagner M, Fritscher C. Compliance with maintenance treatment of asthma (ADERE study). J Bras Pneumol. 2006;32(4):277-83.
68. Williams LK, Pladevall M, Xi H, Peterson EL, Joseph C, Lafata JE, et al. Relationship between adherence to inhaled corticosteroids and poor outcomes among adults with asthma. J Allergy Clin Immunol. 2004;114(6):1288-93.
69. Santos PM, D'Oliveira AJ, Noblat LA, Machado A, Noblat A, Cruz A. Predictors of adherence to treatment in patients with severe asthma treated at a referral center in Bahia, Brazil. J Bras Pneumol. 2008;34(12):995-1002.
70. Weinstein A. Should patients with persistent severe asthma be monitored for medication adherence? Ann Allergy Asthma Immunol. 2005;94(2):251-7.
71. Peterson MW, Strommer-Pace L, Dayton C. Asthma patient education: current utilization in pulmonary training programs. J Asthma. 2001;38(3):261-7.
72. Vieira JE, Cukier A, Stelmach R, Kasahara DI, Gannam S, Warth M. Comparison of knowledge on asthma: doctors completing internal medicine residency and doctors completing medical school. Sao Paulo Med J. 2001;119(3):101-4.
73. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. I Consenso Brasileiro de Educação em Asma. J Pneumol. 1996;22(Suppl 1):S1-S24.
74. Cabral AL, Carvalho WA, Chinen M, Barbiroto RM, Boueri FM, Martins MA. Are International Asthma Guidelines effective for low-income Brazilian children with asthma? Eur Respir J. 1998;12(1):35-40.
75. de Oliveira MA, Faresin SM, Bruno VF, de Bittencourt AR, Fernandes AL. Evaluation of an educational programme for socially deprived asthma patients. Eur Respir J. 1999;14(4):908-14.
76. Mühlhauser I, Richter B, Kraut D, Weske G, Worth H, Berger M. Evaluation of a structured treatment and teaching programme on asthma. J Intern Med. 1991; 230(2):157-64.
77. Alicea E, Casal J, Nazario S, Rodríguez W. Asthma knowledge among internal medicine residents. P R Health Sci J. 1999;18(1):19-21.
78. Bussamra MH, da Silva Filho LV, Kasahara DI, Cukier A, Rodrigues JC, Stelmach R. Educational program for smoke-induced respiratory diseases in Brazilian Amazon: assessing knowledge about asthma. J Asthma. 2004;41(1):35-41.
79. Stelmach R, Robles-Ribeiro PG, Ribeiro M, Oliveira JC, Scalabrini A, Cukier A. Incorrect application technique of metered dose inhalers by internal medicine residents: impact of exposure to a practical situation. J Asthma. 2007;44(9):765-8.
80. Côté J, Cartier A, Robichaud P, Boutin H, Malo JL, Rouleau M, et al. Influence of asthma education on asthma severity, quality of life and environmental control. Can Respir J. 2000;7(5):395-400.
81. de Oliveira MA, Muniz MT, Santos LA, Faresin SM, Fernandes AL. Custo-efetividade de programa de educação para adultos asmáticos atendidos em hospital-escola de instituição pública. J Pneumol. 2002;28:71-6.
82. Angelini L, Robles-Ribeiro PG, Carvalho-Pinto RM, Ribeiro M, Cukier A, Stelmach R. Two-year evaluation of an educational program for adult outpatients with asthma. J Bras Pneumol. 2009;35(7):618-27.
83. Angelini L. Avaliação da eficácia do automanejo no controle da asma [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2010. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5160/tde-07042010-113719/>. Acesso em: 30 dez. 2011.
84. Santos DeO, Martins MC, Cipriano SL, Pinto RM, Cukier A, Stelmach R. Pharmaceutical care for patients with persistent asthma: assessment of treatment compliance and use of inhaled medications. J Bras Pneumol. 2010;36(1):14-22.
85. Santos DO. Impacto da atenção farmacêutica na avaliação da técnica inalatória, aderência ao tratamento, controle clínico e qualidade de vida em portadores de asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2010. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5160/tde-03112010-171418/>. Acesso em: 30 dez. 2011.
86. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma. J Bras Pneumol; 2012;38:S1-S46.
87. Cerci Neto A. Asma em Saúde Pública. Barueri: Manole; 2006.
88. Lasmar L, Fontes MJ, Mohallen MT, Fonseca AC, Camargos P. Wheezy child program: the experience of the Belo Horizonte pediatric asthma management program. World Allergy Organ J. 2009;2(12):289-95.
89. Andrade WC, Camargos P, Lasmar L, Bousquet J. A pediatric asthma management program in a low-income setting resulting in reduced use of health service for acute asthma. Allergy. 2010;65(11):1472-7.
90. Souza-Machado C, Souza-Machado A, Franco R, Ponte E, Barreto M, Rodrigues L, et al. Rapid reduction in hospitalizations after an intervention to manage severe asthma. Eur Respir J. 2009.
91. Cerci Neto A, Ferreira Filho OF, Bueno T, Talhari MA. Reduction in the number of asthma-related hospital admissions after the implementation of a multidisciplinary asthma control program in the city of Londrina, Brazil. J Bras Pneumol. 2008;34(9):639-45.

Doenças Pulmonares Intersticiais: Classificação e Abordagem

11

Bruno Guedes Baldi
Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho

SUMÁRIO

Introdução

As doenças pulmonares intersticiais (DPI) são afecções heterogêneas, que acometem o parênquima pulmonar de maneira difusa e que são agrupadas por conta de achados clínicos, radiológicos, funcionais e histológicos semelhantes. Fazem parte desse grupo condições de diversas etiologias, como infecções, doenças autoimunes, toxicidade pulmonar por drogas e de origem actínica, e idiopáticas. Incluem-se ainda entre as DPI diversas formas de bronquiolite, doenças de preenchimento alveolar e vasculites pulmonares. As DPI são afecções raras, com um amplo número de causas, cujos diagnóstico e tratamento permanecem um desafio mesmo para os especialistas[1,2].

Para a confirmação do diagnóstico das DPI é fundamental a avaliação multidisciplinar, com a interação entre clínicos, cirurgiões, radiologistas e patologistas. É importante ainda um diagnóstico preciso das DPI ou que se estreite o máximo possível o diagnóstico diferencial, mesmo nas formas fibrosantes, para que sejam otimizados o manejo e a avaliação prognóstica dos pacientes[3-5].

Neste capítulo, serão abordados os principais conceitos relacionados às DPI, além das formas para avaliação dos pacientes.

Classificação das doenças pulmonares intersticiais

As DPI podem ser classificadas de acordo com diversas categorias. Classificar as DPI tem como principais objetivos: agrupar doenças de acordo com critérios específicos, como clínicos, radiológicos e histopatológicos; facilitar a comunicação entre os profissionais que manejam pacientes com DPI; facilitar a realização de registros epidemiológicos e de ensaios clínicos, o que em última análise otimiza a abordagem terapêutica e a determinação do prognóstico.

As diretrizes brasileiras propuseram uma classificação, de acordo com diversos aspectos, como presença de etiologia determinada ou ausência de causa conhecida, e aspectos histológicos e radiológicos específicos, a qual está detalhada na Figura 1[6].

As principais DPI com causas conhecidas incluem as pneumoconioses, infecções induzidas por fármacos, as colagenoses e as doenças associadas ao tabaco. Estão incluídas no grupo das doenças tabaco-relacionadas a pneumonia intersticial descamativa a bronquiolite respiratória associada à DPI, a fibrose pulmonar combinada a enfisema, a histiocitose pulmonar de células de Langerhans (HPCL) e a fibrose associada ao tabaco[6].

As pneumonias intersticiais idiopáticas constituem um grupo heterogêneo de doenças pulmonares de causa desconhecida, decorrentes de lesão do parênquima pulmonar, resultando em graus variáveis de inflamação e fibrose. Fazem parte desse grupo a fibrose pulmonar idiopática (FPI), a pneumonia intersticial não específica, a pneumonia intersticial aguda, a pneumonia organizante criptogênica e a pneumonia intersticial bronquiolocêntrica[6].

As doenças granulomatosas podem ser infecciosas, especialmente tuberculose e infecções fúngicas, ou não infecciosas, como a sarcoidose e a pneumonite de hipersensibilidade (PH). Nesse contexto, a avaliação microbiológica, com exame direto e culturas, é fundamental na presença de granuloma[6].

No grupo miscelânea estão incluídas doenças que não apresentam características que permitam incluí-las nos grupos anteriores, sendo a maioria idiopática[6].

Doenças difusas do parênquima pulmonar

- Causas ou associações conhecidas: Pneumoconioses, Infecções, Drogas, Colagenoses, Aspiração gástrica, Imunodeficiências, Proteinopatias, Metal duro, Tabaco-relacionadas
- Pneumonias intersticiais idiopáticas: Pneumonia intersticial não específica, Pneumonia organizante, Pneumonia intersticial aguda, Pneumonia intersticial bronquiolocêntrica
- Linfoides: Bronquiolite linfoide, Hiperplasia linfoide reativa, PI linfoide, Granulomatose linfomatoide, Linfoma
- Granulomatosas: Sarcoidose, Pneumonite de hipersensibilidade, Infecções
- Miscelânea: LAM, Proteinose alveolar, Pneumonia eosinofílica, Bronquiolite constritiva, Doenças de depósito

Figura 1. Classificação de acordo com as Diretrizes Brasileiras de Doenças Pulmonares Intersticiais[6].

Abordagem do paciente com doença pulmonar intersticial

A investigação diagnóstica de um paciente com DPI inclui a obtenção de uma história e realização de exame físico detalhado, exames radiológicos, especialmente radiografia e tomografia computadorizada de tórax de alta resolução, avaliação da função pulmonar, outros exames complementares e, quando necessários, lavado broncoalveolar e biópsia pulmonar por via transbrônquica, cirúrgica ou guiada por tomografia. Nenhum desses elementos isoladamente é suficiente para uma conclusão diagnóstica, que deve ser determinada a partir da integração das características clínicas, radiológicas, funcionais e histopatológicas.

Anamnese e exame físico

Anamnese

A história detalhada fornece as informações mais relevantes na avaliação dos pacientes com DPI. A principal manifestação é a dispneia frequentemente progressiva, que deve ser avaliada quanto à duração e graduação, sendo importante para se determinar a gravidade da doença e para acompanhamento[7]. Tosse habitualmente seca está presente muitas vezes[8]. Sibilância pode ser observada quando houver envolvimento do feixe broncovascular ou bronquiolite. Dor pleurítica sugere presença de processo inflamatório pleural, que pode ocorrer nas doenças causadas por fármacos ou relacionadas às colagenoses, ou pneumotórax, como na linfangioleiomiomatose (LAM) e HPCL. Hemoptise e escarro hemoptoico podem ocorrer nas vasculites pulmonares, na LAM e na presença de neoplasia[9].

Outros sintomas

Sintomas compatíveis com colagenoses, como dor, edema e rigidez articular, fenômeno de Raynaud, fotossensibilidade, olhos secos e boca seca, dificuldade para deglutir, engasgos com alimentos, pirose e regurgitação, além de fraqueza muscular, devem ser sistematicamente pesquisados[6]. Deve-se lembrar que o acometimento pulmonar pode preceder os sintomas extrapulmonares em meses ou anos. Outras informações importantes avaliadas na anamnese incluem as características descritas a seguir.

Idade e sexo

Algumas DPI são mais prevalentes em determinados grupos etários e podem ser mais comuns no sexo masculino ou feminino. A FPI é rara abaixo de 50 anos. DPI associadas às colagenoses, LAM e HPCL são comuns até 50 anos de idade. DPI associadas às colagenoses predominam em mulheres, enquanto a FPI é mais comum no sexo masculino. Por conta da exposição ocupacional, os homens têm maior risco para o desenvolvimento de pneumoconioses. LAM ocorre exclusivamente em mulheres, em geral em idade reprodutiva[6,9].

Tabagismo

É fundamental a investigação da história atual ou pregressa de uso do tabaco, uma vez que algumas condições são mais frequentes em fumantes. A DPI associada à bronquiolite respiratória, a pneumonia intersticial descamativa e a HPCL ocorrem quase exclusivamente em fumantes. O tabagismo também está associado à FPI[9].

Refluxo gastroesofágico

Pacientes com causas importantes para aspiração (macroaspiração), tais como doenças associadas à disfagia,

grandes hérnias hiatais, megaesôfago e doenças neurológicas, podem desenvolver DPI, habitualmente próximo à região das vias aéreas[10].

Duração dos sintomas

O quadro clínico habitualmente tem evolução subaguda ou crônica, em meses ou anos, mas algumas condições, como pneumonia intersticial aguda, pneumonia eosinofílica aguda, pneumonia organizante, lesão por drogas e PH, podem apresentar evolução aguda[9].

Antecedentes patológicos

É fundamental a investigação da ocorrência de doenças prévias, como as colagenoses, doenças inflamatórias intestinais, infecção por HIV e alterações imunológicas. Deve-se questionar ainda sobre a história de neoplasias pulmonares e extrapulmonares, exposição à radioterapia e uso de medicamentos[9,11,12].

Uso de medicações

Diversas drogas, antineoplásicas ou não, podem determinar DPI. Os critérios diagnósticos incluem história de exposição à droga antes do desenvolvimento das anormalidades pulmonares, achados de imagem compatíveis, evidência histológica de lesão pulmonar, e exclusão de outras causas comuns de DPI, como infecção oportunista, pneumonite por radiação ou progressão da doença de base. A remissão com a retirada da droga reforça o diagnóstico. Nem sempre há relação com a dose utilizada ou tempo de exposição, e a evolução pode ser aguda, subaguda ou crônica[11,12]. As drogas que mais frequentemente determinam lesão pulmonar estão descritas no Quadro 1.

História familiar

Casos familiares respondem por 0,5 a 2,0% dos casos de FPI. Familiares de portadores de FPI podem exibir outras formas de pneumonias intersticiais idiopáticas[13]. O antecedente de sarcoidose em familiares também aumenta o risco da doença. Diversas colagenoses são mais comuns em familiares. Membros familiares podem desenvolver doença como resultado de exposição ambiental comum, como ocorre na PH[6].

Quadro 1. Principais drogas associadas ao desenvolvimento de lesão pulmonar

Não citotóxicas	Citotóxicas
Amiodarona	Bleomicina
Nitrofurantoína	Ciclofosfamida
Sulfassalazina	Clorambucila
Sais de ouro	Metotrexato
D-penicilamina	Gencitabina
Minociclina	Citarabina
Estatinas	Fludarabina
Interferon	Irinotecano
Anti-TNF	Etoposídeo
Anti-inflamatórios não hormonais	Taxanos
	Gefitinibe, erlotinibe
	Imatinibe
	Rituximabe
	Bevacizumabe
	Sirolimo

História ocupacional

A obtenção da história ocupacional do paciente portador de sintomas respiratórios e/ou alterações funcionais e/ou radiológicas dos pulmões é essencial na investigação clínica. Com frequência as DPI são associadas a exposições ocupacionais a poeiras, fumos, vapores e gases, e as implicações no reconhecimento de uma DPI secundária ao trabalho extrapolam o simples manejo clínico do paciente[6,9].

Deve-se ressaltar que frequentemente o nome da função exercida pelo trabalhador não traduz o risco real, sendo necessária a descrição minuciosa de todos os passos e operações por ele executados, como as substâncias em contato, condições de exaustão e contiguidade com seções em que existam outras substâncias tóxicas que poderiam provocar exposições inadvertidas. Além disso, deve-se estabelecer a relação temporal adequada entre o aparecimento de sintomas/sinais e as exposições a que foi submetido o trabalhador[6].

As doenças ocupacionais respiratórias que afetam o interstício são as pneumoconioses, PH e outras reações de classificação diversas, como a pneumonia por metais duros e a doença granulomatosa pelo berílio[9]. As pneumoconioses mais comuns no Brasil são a silicose, a pneumoconiose de mineiros de carvão, a pneumoconiose por poeiras mistas e a asbestose.

Outras exposições

A avaliação de exposições ambientais no domicílio ou em atividades de lazer, especialmente fontes de antígenos orgânicos como aves, locais com mofo, incluindo umidificadores e aparelhos de ar-condicionado, além de materiais de pinturas, é fundamental na avaliação das DPI.

Exame físico

Apesar de muitas vezes os achados serem inespecíficos, um exame físico detalhado deve ser feito em todos os pacientes com DPI, uma vez que diversas doenças sistêmicas, como colagenoses e sarcoidose, podem envolver os pulmões. A presença de achados extrapulmonares pode facilitar o diagnóstico diferencial (Quadro 2).

Achados de particular relevância identificados ao exame nas DPI são estertores em velcro e baqueteamento digital. Estertores em velcro são comuns em doenças intersticiais fibrosantes e ocorrem muitas vezes em regiões inferiores. O baqueteamento digital é identificado mais comumente na FPI, na PH e na pneumonia intersticial descamativa associada ao tabaco.

Em fases avançadas das doenças fibrosantes podem surgir alterações secundárias ao *cor pulmonale*, como edema periférico, estase jugular, hiperfonese da segunda bulha no foco pulmonar, sopro de refluxo tricúspide e cianose em extremidades[6]. Manifestações secundárias à hipertensão pulmonar também podem ser encontradas em

Quadro 2. Manifestações extrapulmonares associadas às doenças pulmonares intersticiais

Alterações	Doenças associadas
Eritema nodoso	Sarcoidose, colagenoses, histoplasmose
Rash maculopapular	Reação a drogas, amiloidose, colagenoses
Heliótropo	Dermatomiosite
Telangiectasias	Esclerose sistêmica progressiva
Fenômeno de Raynaud	Colagenoses
Vasculite cutânea	Colagenoses, vasculites sistêmicas
Nódulos subcutâneos	Artrite reumatoide
Calcinose	Esclerose sistêmica progressiva, dermatomiosite
Uveíte	Sarcoidose, doença de Behçet, espondilite anquilosante
Esclerite	Vasculites sistêmicas, colagenoses, sarcoidose
Xerostomia, xeroftalmia	Síndrome de Sjögren
Aumento de glândulas salivares	Sarcoidose, síndrome de Sjögren
Linfadenomegalia periférica	Sarcoidose, linfangite carcinomatosa, pneumonia intersticial linfocítica, linfoma
Hepatoesplenomegalia	Sarcoidose, histiocitose pulmonar, amiloidose, colagenoses
Pericardite	Colagenoses
Fraqueza muscular	Colagenoses
Artrite	Sarcoidose, colagenoses, vasculites sistêmicas

pacientes com colagenoses e sarcoidose, independentemente do grau de acometimento do parênquima pulmonar[9].

Radiografia e tomografia computadorizada de tórax

Radiografia de tórax

A radiografia de tórax simples é o exame radiológico inicial utilizado na avaliação dos pacientes com DPI. Sempre que disponível, é importante rever todas as radiografias prévias para avaliar a progressão ou estabilidade da doença. Deve-se ainda lembrar que a radiografia de tórax pode ser normal na presença de DPI[14].

Na radiografia de tórax devem ser avaliados os volumes pulmonares, o padrão e a distribuição da doença, além de achados extrapulmonares[15].

Volumes pulmonares

Nas DPI, observa-se mais comumente redução dos volumes pulmonares. HPCL, LAM, doenças que cursam com envolvimento das pequenas vias aéreas e a combinação de fibrose com enfisema podem se apresentar com volumes preservados ou aumentados[15].

Padrões

A identificação de um padrão bem definido na radiografia de tórax nem sempre é fácil. Diversos padrões podem ser reconhecidos, mas são mais bem caracterizados na tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR). O padrão radiológico mais característico é o reticular (Figura 2) ou reticulonodular, encontrado em condições como FPI, colagenoses, asbestose, sarcoidose, PH crônica e reações a drogas. Outro padrão possível é o nodular (Figura 3), observado na sarcoidose e infecções. Há ainda condições que se apresentam com consolidações (Figura 2): pneumonia organizante, hemorragia alveolar, pneumonia intersticial aguda, proteinose alveolar e pneumonia eosinofílica. Cistos podem ser observados na pneumonia intersticial linfocitária, LAM e HPCL[16].

Distribuição

Algumas doenças predominam em lobos superiores, tais como silicose, sarcoidose, tuberculose, PH crônica e HPCL. Outras doenças predominam em lobos inferiores,

Figura 2. Radiografia de tórax em PA de paciente com polimiosite evidenciando consolidações e opacidades reticulares com predomínio em regiões inferiores, bilateralmente.

Figura 3. Radiografia de tórax em PA de paciente com histoplasmose pulmonar evidenciando micronódulos bilaterais e difusos.

tais como FPI, asbestose e colagenoses. Além disso, algumas condições afetam principalmente a periferia do pulmão (região subpleural), como a FPI, a pneumonia organizante e a pneumonia eosinofílica crônica, enquanto outras afetam a região central, como a sarcoidose[15,16].

Achados radiológicos associados

Presença de outras alterações radiológicas também deve ser observada, tais como adenomegalias mediastinais e hilares (sarcoidose, metástases e silicose), derrame pleural (doenças do tecido conjuntivo e LAM) e placas pleurais (asbestose)[15].

Tomografia computadorizada de tórax

A TCAR é o principal exame de imagem para avaliação das DPI e para a maioria dos pacientes um diagnóstico específico dificilmente será sugerido apenas pela radiografia de tórax. É fundamental a realização da TCAR em decúbito ventral, e em inspiração e expiração na suspeita de DPI, e diversas doenças tem aspecto tomográfico altamente sugestivo, dispensando a necessidade de biópsia pulmonar[17]. Outro aspecto importante relacionado à TCAR é o de guiar a realização da biópsia pulmonar, quando estiver indicada[18]. Em geral, realiza-se a TCAR, que se diferencia da TC convencional pela colimação mais fina dos cortes (até 1,5 mm) e pelo uso de algoritmos específicos para a reconstrução das imagens, o que permite maior detalhamento do parênquima pulmonar e de vias aéreas e vasos de pequeno calibre[18,19].

Os principais padrões identificados na TCAR com suas causas mais importantes são descritos a seguir.

Padrão septal

O espessamento septal liso geralmente está associado a edema pulmonar hidrostático, linfangite carcinomatosa e doenças induzidas por drogas. Espessamento septal nodular ocorre mais frequentemente em pacientes com linfangite carcinomatosa e sarcoidose, enquanto o espessamento septal irregular é visto mais comumente em pacientes com doenças fibrosantes[19].

Padrão reticular

Padrão reticular é comumente observado em pacientes com FPI (Figura 4), colagenoses, sarcoidose, PH e asbestose[19].

Padrão cístico

Doenças pulmonares crônicas comumente associadas com padrão cístico incluem HPCL, LAM (Figura 5), pneumonia intersticial linfocitária e faveolamento na fibrose pulmonar terminal (Figura 4). Os cistos no faveolamento tipicamente compartilham paredes e tendem a ocorrer em diversas camadas adjacentes à pleura, sendo mais comuns na FPI (Figura 4)[19].

Padrão nodular

Nódulos de até 1 cm de diâmetro são vistos em muitas DPI crônicas, mais comumente sarcoidose, PH e silicose. O diagnóstico diferencial na TCAR é baseado no tamanho dos nódulos, se são bem ou mal definidos, e em sua distribuição. Três padrões principais de distribuição podem ser reconhecidos na TCAR: perilinfáticos (sarcoidose e linfangite carcinomatosa), centrolobulares (PH e bronquiolite respiratória), e ao acaso ou randômico (infecções miliares, metástases e vasculites)[19,20].

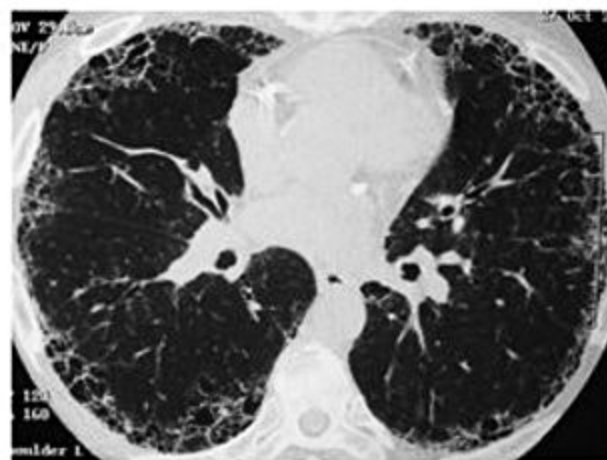



Figura 4. Tomografia computadorizada de tórax de alta resolução de paciente com fibrose pulmonar idiopática: opacidades reticulares, bronquiolectasias de tração e faveolamento de predomínio em bases e na periferia.

Figura 5. Tomografia computadorizada de tórax de alta resolução de paciente portadora de linfangioleiomiomatose demonstrando cistos pulmonares difusos de paredes regulares.

Padrão de vidro fosco

As DPI crônicas mais frequentemente associadas com opacidades em vidro fosco são a PH, pneumonia intersticial não específica e a pneumonia intersticial descamativa (Figura 6).

Consolidação

Relaciona-se ao preenchimento dos espaços alveolares por exsudato inflamatório, edema, sangue, gordura, outras células ou conteúdo gástrico[19]. Consolidação em doenças subagudas ou crônicas é comumente vista na pneumonia organizante, pneumonia eosinofílica crônica, pneumonia lipoídica e linfoma.

Função pulmonar

A função pulmonar tem diversas aplicações na avaliação dos pacientes com DPI: auxílio no diagnóstico precoce; estreitar o diagnóstico diferencial; e avaliação da gravidade, da resposta ao tratamento e do prognóstico[21,22].

O padrão funcional na maioria dos pacientes com DPI é o restritivo, caracterizado pela redução proporcional da capacidade vital forçada (CVF) e do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), com relação VEF_1/CVF normal (acima de 0,8), e redução da capacidade pulmonar total (CPT) e do volume residual (VR). Padrão obstrutivo (redução da relação VEF_1/CVF) e aprisionamento aéreo (aumento do VR e da relação VR/CPT) podem ser encontrados na sarcoidose, LAM, HPCL, bronquiolites e silicose[21,23].

A capacidade de difusão do monóxido de carbono (DL_{CO}) é tipicamente reduzida nas DPI e representa o teste mais sensível de função respiratória e que muitas vezes se altera mais precocemente nessas condições[23]. Quedas da PaO_2 e SaO_2 são observadas em muitos casos de DPI em repouso e em especial no exercício, que pode ser avaliado com teste de exercício cardiopulmonar (ergoespirometria), teste de caminhada de 6 minutos ou teste do degrau[21,22].

Outros exames complementares

Uma série de exames deve ser solicitada rotineiramente na presença de DPI, enquanto outros devem ser realizados de acordo com o contexto em questão, não apenas para auxiliar no diagnóstico das doenças associadas, mas também para avaliar envolvimento extrapulmonar[6].

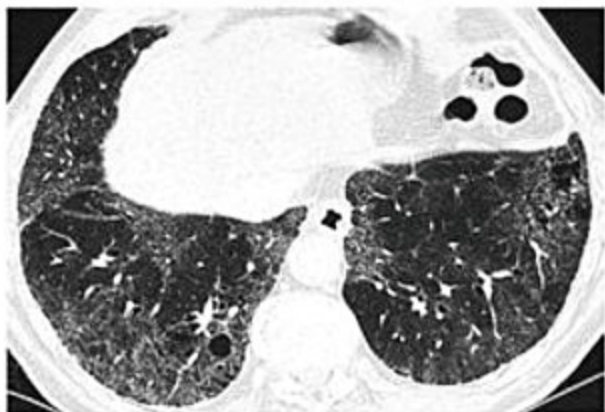



Figura 6. Tomografia computadorizada de tórax de alta resolução de paciente tabagista portador de pneumonia intersticial descamativa demonstrando áreas em vidro fosco e bronquiolectasias de tração bilaterais, de predomínio em bases.

Rotina laboratorial mínima

Hemograma, VHS, proteína C-reativa, ureia, creatinina, glicemia, cálcio, fósforo, DHL, TGO (AST), TGP (ALT), fosfatase alcalina, CPK, aldolase, FAN, fator reumatoide, anti-Jo1, anti-Ro, anti-La, anti-RNP, anti-Scl70, anticentromérico e urina tipo I[24].

Lavado broncoalveolar

O lavado broncoalveolar (LBA) é um método de investigação realizado durante a broncoscopia flexível, pouco invasivo, seguro, representativo de diversos componentes do trato respiratório inferior, que pode ser realizado para avaliação dos pacientes com DPI. Em indivíduos saudáveis e não tabagistas, a distribuição celular classicamente referida é: macrófagos 80 a 90%; linfócitos 5 a 15%; polimorfonucleares 1 a 3%; eosinófilos < 1%; e mastócitos < 1%[25].

É fundamental determinar o padrão celular do LBA, que pode ser classificado em neutrofílico, linfocítico, eosinofílico e misto. Uma contagem de linfócitos acima de 25 a 30% é mais comumente resultante de doença granulomatosa (sarcoidose, PH), toxicidade por drogas ou pneumonia intersticial não específica, e menos frequentemente observada na pneumonia em organização[26,27]. Aumento de neutrófilos é mais frequentemente causado por infecções, doença alveolar difusa de qualquer etiologia, FPI e PH fibrosante. Eosinófilos acima de 25% geralmente indicam doença pulmonar eosinofílica (pneumonia eosinofílica aguda ou crônica, síndrome de Churg-Strauss, lesão por diversas drogas). Aumento de eosinófilos < 25% pode ser encontrado na FPI, sarcoidose, pneumonia em organização e pneumonia intersticial descamativa[27].

Outras avaliações importantes do LBA incluem: aspecto do líquido, pesquisa de células neoplásicas e corpos de inclusão, identificação de agentes infecciosos por pesquisa direta e cultura, além da observação de efeitos citopáticos. Em geral, o LBA tem maior probabilidade de auxiliar no diagnóstico das doenças que se expressam por padrão de vidro fosco/consolidação, incluindo DPI agudas e infecções[28]. O aspecto do líquido pode ser sugestivo em raras condições, como na hemorragia alveolar difusa (progressivamente mais sanguinolento) e na proteinose alveolar (leitoso).

Biópsia transbrônquica

A decisão de tentar obter a confirmação diagnóstica da DPI por broncoscopia, biópsia cirúrgica ou guiada por exame de imagem é determinada pela avaliação clínica, incluindo idade do paciente e presença de doenças associadas, pelo padrão e distribuição das lesões na TCAR e pela função pulmonar. Em algumas situações, a realiza-

ção de biópsia para obtenção de amostra de tecido pulmonar para investigação de DPI está indicada: doença progressiva; apresentação tomográfica atípica; descartar infecção e neoplasia; diagnóstico não realizado com os métodos não invasivos; eventualmente definição terapêutica e/ou prognóstica[9].

Em pacientes com padrão nodular ou consolidações/vidro fosco na TCAR, o rendimento da biópsia transbrônquica (BTB) é elevado, em especial quando as lesões foram centrais, ou seja, ao longo do eixo peribroncovascular. Por outro lado, quando houver doença de predomínio periférico, padrão reticular com faveolamento, mosaico ou na suspeita de vasculites, o rendimento é baixo[29,30].

São consideradas contraindicações para a BTB: $SpO_2 < 90\%$ apesar da suplementação de oxigênio, angina instável, arritmias não controladas, uso de clopidogrel, risco de hemorragia (distúrbios de coagulação e hipertensão pulmonar). Coagulograma (contagem de plaquetas, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativado) deve ser obtido antes da BTB[28].

A BTB tem maior rendimento diagnóstico na sarcoidose, na PH, na pneumonia organizante, na linfangite carcinomatosa e em infecções, como pneumocistose e tuberculose[30].

Biópsia cirúrgica

Com a expansão da utilização da TCAR, o número de biópsias pulmonares cirúrgicas para avaliação dos pacientes com DPI tem reduzido[17,31]. Deve-se reforçar que, nesse contexto, é fundamental a discussão multidisciplinar, com a participação do clínico, cirurgião, radiologista e patologista, para otimização da abordagem do paciente com DPI. Além disso, é imprescindível o papel da TCAR na escolha dos locais de retirada de fragmento, biópsia de áreas de faveolamento deve ser evitada[6].

As biópsias cirúrgicas podem ser obtidas por toracotomia limitada convencional (biópsia pulmonar aberta) ou por toracoscopia videoassistida, que apresentam acurácia semelhante para o diagnóstico de DPI. As principais vantagens do procedimento videoassistido são menor duração do procedimento, menor necessidade de analgesia, menor perda sanguínea e menor tempo de permanência hospitalar[32].

Os fatores de risco associados à maior mortalidade associada à biópsia cirúrgica em pacientes com DPI incluem: disfunção pulmonar acentuada (CVF < 50% previsto, $VEF_1 < 1$ L, $DL_{CO} < 30\%$ previsto, $PaO_2 < 50$-55 mmHg, $PaCO_2$ elevada, uso crônico de oxigênio suplementar) e alto risco cardiovascular.

A biópsia pulmonar cirúrgica não deve ser realizada nas seguintes situações[6]:

- Pulmão "terminal" (faveolamento difuso).
- Diagnóstico definitivo determinado pela BTB e/ou LBA.
- Quadro clínico-radiológico típico (FPI, HPCL, LAM).
- Exposição ocupacional/ambiental relevante com TC altamente sugestiva (PH, asbestose, silicose).
- Doença fibrosante sem repercussão clínica e funcional, e estável.
- Diagnóstico de doença autoimune e DPI com padrão compatível com a doença de base.

Biópsia transtorácica guiada por tomografia computadorizada de tórax

Na presença de lesões justapleurais, especialmente para opacidades em vidro fosco e consolidações, como na pneumonia em organização, infecções, neoplasias, doenças linfoproliferativas e reações a drogas, pode-se considerar a realização de biópsia transtorácica guiada por TC de tórax, sem necessidade de realização de biópsia cirúrgica, com boa acurácia[6].

Considerações finais

As DPI envolvem difusamente o parênquima pulmonar e podem se manifestar como afecções primárias ou apresentarem-se como epifenômenos de doenças sistêmicas, exposições ambientais e ocupacionais, infecções e reações a drogas. O diagnóstico das DPI frequentemente se constitui um grande desafio por conta da apresentação clínico-funcional semelhante e pelo extenso número de doenças que compõem esse grupo, muitas vezes com quadro radiológico e histológico indistinguíveis. Além disso, uma mesma doença pode se manifestar com padrões tomográficos diversos. Nesse contexto, é fundamental a avaliação multidisciplinar, incluindo a participação de clínicos, cirurgiões, radiologistas e patologistas, para se aumentar a precisão diagnóstica e otimizar o tratamento dos pacientes.

Referências bibliográficas

1. Tinelli C, De Silvestri A, Richeldi L, Oggionni T. The Italian register for diffuse infiltrative lung disorders (RIPID): a four-year report. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2005;22:Suppl 1:S4-8.
2. Thomeer MJ, Costabel U, Rizzato G, Poletti V, Demedts M. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. Eur Respir J Suppl. 2001;32:114s-118s.
3. Elicker B, Pereira CA, Webb R, Leslie KO. High-resolution computed tomography patterns of diffuse interstitial lung disease with clinical and pathological correlation. J Bras Pneumol. 2008;34(9):715-44.
4. Leslie KO. My approach to interstitial lung disease using clinical, radiological and histopathological patterns. J Clin Pathol. 2009;62(5):387-401.
5. Flaherty KR, King TE Jr, Raghu G, Lynch JP 3rd, Colby TV, Travis WD, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? Am J Respir Crit Care Med. 2004;170(8):904-10.
6. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes de doenças pulmonares intersticiais. J Bras Pneumol. 2012;38(suplemento2):S1-S133.
7. Manali ED, Stathopoulos GT, Kollintza A, Kalomenidis I, Emili JM, Sotiropoulou C, et al. The Medical Research Council chronic dyspnea score predicts the survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Med. 2008;102(4):586-92.
8. Madison JM, Irwin RS. Chronic cough in adults with interstitial lung disease. Curr Opin Pulm Med. 2005;11:412-6.
9. Alhamad EH, Cosgrove GP. Interstitial lung disease: the initial approach. Med Clin N Am. 2011;95(6):1071-93.
10. Franquet T, Giménez A, Rosón N, Torrubia S, Sabaté JM, Pérez C. Aspiration diseases: findings, pitfalls, and differential diagnosis. Radiographics. 2000;20(3):673-85.
11. Camus P, Fanton A, Bonniaud P, Camus C, Foucher P. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. Respiration. 2004;71(4):301-26.

12. Vahid B, Marik PE. Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors. Chest. 2008;133(2):528-38.
13. Steele MP, Speer MC, Loyd JE, Brown KK, Herron A, Slifer SH, et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172(9):1146-52.
14. Epler GR, McLoud TC, Gaensler EA, Mikus JP, Carrington CB. Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease. N Engl J Med. 1978;298(17):934-9.
15. Raghu G, Brown KK. Interstitial lung disease: clinical evaluation and keys to an accurate diagnosis. Clin Chest Med. 2004;25(3):409-19
16. Ryu JH, Olson EJ, Midthun DE, Swensen SJ. Diagnostic approach to the patient with diffuse lung disease. Mayo Clin Proc. 2002;77(11):1221-7.
17. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(6):788-824.
18. Schaefer-Prokop C, Prokop M, Fleischmann D, Herold C. High-resolution CT of diffuse interstitial lung disease: key findings in common disorders. Eur Radiol. 2001;11(3):373-9.
19. Silva CI, Marchiori E, Souza Júnior AS, Müller NL; Comissão de Imagem da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Consenso brasileiro ilustrado sobre a terminologia dos descritores e padrões fundamentais da TC de tórax. J Bras Pneumol. 2010;36(1):99-123.
20. Raoof S, Amchentsev A, Vlahos I, Goud A, Naidich DP. Pictorial essay: multinodular disease: a high-resolution CT scan diagnostic algorithm. Chest. 2006;129(3):805-15.
21. Parker CM, Fitzpatrick MF, O'Donnell DE: Physiology of interstitial lung disease; in Schwartz MI, King TE Jr (eds.). Interstitial lung disease, 5. ed. PMPH-USA: Connecticut; 2011. p. 61-84.
22. Lama VN, Martinez FJ. Resting and exercise physiology in interstitial lung diseases. Clin Chest Med. 2004;25(3):435-53.
23. Chetta A, Marangio E, Olivieri D. Pulmonary function testing in interstitial lung diseases. Respiration. 2004;71(3):209-13.
24. Mittoo S, Gelber AC, Christopher-Stine L, Horton MR, Lechtzin N, Danoff SK. Ascertainment of collagen vascular disease in patients presenting with interstitial lung disease. Respir Med. 2009;103(8):1152-8.
25. Costabel U, Guzman J. Bronchoalveolar lavage. In: King T, Schwartz M (eds). Interstitial Lung Disease. 5.ed. PMPH: Connecticut; 2011. p. 149-70.
26. Meyer KC, Raghu G. Bronchoalveolar lavage for the evaluation of interstitial lung disease: is it clinically useful? Eur Respir J. 2011;38(4):761-9.
27. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, du Bois RM, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185(9):1004-14.
28. Poletti V, Chilosi M, Olivieri D. Diagnostic invasive procedures in diffuse infiltrative lung diseases. Respiration. 2004;71(2):107-19.
29. Cazzato S, Zompatori M, Burzi M, Baruzzi G, Falcone F, Poletti V. Bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in alveolar and/or ground-glass opacification. Monaldi Arch Chest Dis. 1999;54(2):115-9.
30. Leslie KO, Gruden JF, Parish JM, Scholand MB. Transbronchial biopsy interpretation in the patient with diffuse parenchymal lung disease. Arch Pathol Lab Med. 2007;131(3):407-23.
31. Wells A. Approach to diagnosis of diffuse lung disease. In: Albert RK, Spiro SG, Jett J (eds.). Clinical respiratory medicine, 3. ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p. 647-56.
32. Ayed AK, Raghunathan R. Thoracoscopy versus open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease: a randomised controlled trial. J R Coll Surg Edinb. 2000;45(3):159-63.

Fibrose Pulmonar Idiopática

Mariana Sponholz Araujo
Leticia Kawano-Dourado
Bruno Guedes Baldi
Ronaldo Adib Kairalla
Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho

SUMÁRIO

Introdução

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma pneumopatia intersticial fibrosante crônica, progressiva, restrita ao pulmão e de etiologia desconhecida. Acomete preferencialmente adultos com mais de 60 anos de idade, raramente ocorrendo antes dos 50 anos, predomina no sexo masculino na proporção de 1,5 a 1,7:1 e em pacientes com história de tabagismo[1-3]. É uma das doenças intersticiais pulmonares mais frequentes, a incidência estimada em 4,6 a 16,3 casos/100.000 e a prevalência em 13 a 20 casos/100.000[1]. Caracteriza-se por dispneia e perda de função pulmonar progressivas e está associada a mau prognóstico[4]. Histologicamente manifesta-se pelo padrão de pneumonia intersticial usual (PIU)[5], o qual frequentemente pode ser inferido a partir de achados tomográficos típicos[6].

Neste capítulo, será revisado o tema, focando em aspectos referentes ao diagnóstico e nos debates recentes sobre o tratamento da FPI.

Fatores de risco

Apesar de a FPI ser por definição uma doença de causa desconhecida existe uma série de potenciais fatores de risco, a saber:

- Tabagismo: a maioria do pacientes com FIP tem história atual ou pregressa de tabagismo. Existe uma associação forte entre as duas condições especialmente quando a carga tabágica excede 20 anos-maço[7,8].
- Exposições ambientais: especialmente à poeira de metais e poeira de madeira[9]. A relevância dessas associações é ainda desconhecida.
- Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE): importante fator associado[10].
- Fatores genético: vários genes vem sendo estudados como potencialmente implicados na patogenia da FPI, os principais são: (1) mutações nas proteínas surfactante A (SP-A2)[11] e C (SFTPC)[12]; (2) polimorfismo no promotor do gene que codifica a mucina 5B (MUC5B) localizado no cromossomo 11 (associado a maior risco de FPI, mas também com melhor sobrevida para esses pacientes)[13]; (3) mutação nos genes da telomerase (p. ex., TERT, TERC, DKC1, TINF2) gerando telômero curto. Aproximadamente 5% dos casos de FPI correspondem à fibrose pulmonar familiar[14].
- Agentes microbiológicos: vírus Epstein-Baar, citomegalovírus, vírus da hepatite C e herpes vírus 7 e 8 vem sendo estudados como potenciais desencadeadores da doença[3].

Patogênese

A teoria atual de patogênese da FPI é de que fatores ambientais (p. ex., vírus, tabagismo, microaspiração) em

indivíduos geneticamente predispostos levem à lesão de células epiteliais alveolares desencadeando uma cascata fibrogênica. Múltiplas microlesões provocadas pelos fatores mencionados, induziriam um ambiente fibrótico e a liberação de fatores de crescimento pelas células epiteliais lesadas que ativariam e recrutariam fibroblastos. Esses fibroblastos sofreriam ativação, proliferação e diferenciação em miofibroblastos. Fibroblastos e miofibroblastos se organizariam em focos fibroblásticos e ocorreria deposição excessiva de colágeno na matriz extracelular ao redor desses focos. Esse processo levaria ao progressivo remodelamento pulmonar à custa de substituição do parênquima pulmonar normal por fibrose[15].

Um ponto que permanece controverso é se existe inflamação desencadeando o início desse processo (quando a doença é subclínica) ou se ocorre uma resposta fibrótica aberrante das células epiteliais lesadas e dos fibroblastos a fatores agressores, na ausência de inflamação. A proposta mais aceita atualmente é a de que a inflamação seja pouco importante baseada nos fatos a seguir: (1) a inflamação na FPI geralmente é mínima e não é mais proeminente na doença inicial[3]; (2) é possível induzir fibrose em animais de laboratório na ausência de inflamação[16]; (3) o tratamento com corticosteroides sistêmicos não foi capaz de modificar a história natural da doença[15].

Histologia

O padrão PIU é um dos vários padrões histológicos relacionados às pneumopatias intersticiais idiopáticas[17] e não é patognomônico da FPI, podendo ser encontrado em outras doenças como na pneumonia de hipersensibilidade crônica, asbestose, colagenoses e toxicidade a drogas. No entanto, o padrão PIU é o correspondente histológico da FPI, desde que descartadas outras etiologias[2,3,17]. O padrão histológico de PIU acomete mais intensamente regiões subpleurais e a periferia do lóbulo pulmonar secundário e se caracteriza por: (1) heterogeneidade temporal: fibrose plenamente constituída e fibrose jovem (focos fibroblásticos de localização mural); (2) heterogeneidade espacial (*patchwork*): áreas de parênquima preservado em transição abrupta com a áreas de fibrose; (3) áreas de faveolamento. Infiltrado inflamatório pode estar presente, mas em pequena quantidade, e geralmente relacionado às áreas de faveolamento[5]. Foi proposta uma classificação quanto ao padrão histológico PIU (Quadro 1)[3].

Diagnóstico

Quadro clínico

A FPI apresenta quadro clínico inespecífico, sendo os sintomas mais comuns tosse seca e dispneia progressiva. Por esse motivo, o tempo entre o aparecimento dos primeiros sintomas e o diagnóstico correto costuma ser longo, frequentemente excedendo um ano[15]. Muitas vezes, esses sintomas são negligenciados, sendo atribuídos ao envelhecimento ou a outras comorbidades (p. ex., tabagismo, doença pulmonar obstrutiva crônica [DPOC]).

No exame físico, a ausculta pulmonar revela estertores em velcro nas bases pulmonares em até 90% dos pacientes. O baqueteamento digital pode ser observado em 30 a 40% dos casos e indica pior prognóstico[4]. Sinais de hipertensão pulmonar como, segunda bulha hiperfonética, estase jugular e edema de membros inferiores, também podem estar presentes em fases mais avançadas da doença[2].

Função pulmonar

As provas de função pulmonar evidenciam distúrbio ventilatório restritivo, caracterizado por redução da capacidade vital forçada (CVF), do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e da capacidade pulmonar total, com relação VEF_1/CVF normal, e redução

Quadro 1. Critérios para padrão PIU histológico

Padrão PIU	Padrão provável PIU	Padrão possível PIU	Padrão não PIU
Fibrose proeminente ou distorção arquitetural ± faveolamento, com distribuição subpleural/parasseptal	Fibrose proeminente ou distorção arquitetural ± faveolamento	Envolvimento difuso ou heterogêneo do pulmão por fibrose ± inflamação intersticial	Membranas hialinas*
Fibrose de distribuição heterogênea (presença de áreas normais e áreas alteradas)	Ausência de distribuição heterogênea ou focos fibroblásticos, mas não de ambos	Ausência de outros critérios para UIP (ver coluna 1)	Pneumonia em organização*
Focos fibroblásticos	Ausência de achados sugestivos de padrão não PIU (ver coluna 4) OU	Ausência de achados sugestivos de outro diagnóstico (ver coluna 4)	Granulomas**
Ausência de achados sugestivos de padrão não PIU (ver coluna 4)	Faveolamento isolado***		Infiltrado inflamatório proeminente longe de áreas de favolamento Alterações predominantemente centradas em vias aéreas Outros achados sugerindo diagnóstico alternativo

PIU: pneumonia intersticial usual.
*Pode ocorrer na exacerbação aguda da FPI. **Um granuloma isolado ou um componente discreto de pneumonia em organização pode coexistir em uma biópsia com demais achados de PIU. ***Em geral, representa doença pulmonar em fase final, quando somente segmentos com faveolamento foram amostrados, podendo haver outras áreas com padrão PIU não representadas.
Adaptado de Raghu et al.[3].

da difusão de monóxido de carbono (DLco) em graus variados[15].

A troca gasosa está alterada, ocorrendo aumento no gradiente alvéolo-arterial. Dessaturação induzida pelo exercício é comum mesmo em indivíduos sem hipoxemia ao repouso[18].

Abordagem diagnóstica

A FPI é um diagnóstico de exclusão. É preciso excluir outras causas de doença pulmonar intersticial que se associam ao padrão PIU como aquelas associadas a exposições ambientais (p. ex., asbestose, pneumonia de hipersensibilidade crônica), doenças sistêmicas (p. ex., colagenoses) e toxicidade por drogas[3].

Diante da suspeita de FPI, recomenda-se a dosagem de um painel amplo de autoanticorpos à procura de colagenoses que possam ter manifestação predominantemente pulmonar com o padrão PIU, como a artrite reumatoide, a esclerodermia *sine esclero*, síndrome antissintetase e as conectivopatias não diferenciadas "pulmão dominante". FAN e fator reumatoide em baixos títulos podem ser observados em casos de FPI e não devem ser valorizados em contexto clínico que não sugira colagenose[2].

A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax é fundamental para a confirmação do diagnóstico de FPI e pode estabelecer o diagnóstico em contextos clínico e funcional apropriados, sem necessidade de biópsia pulmonar. O padrão PIU tomográfico caracteriza-se pela presença de opacidades reticulares, frequentemente associadas à bronquiolectasias de tração de predominância basal e periférica, áreas em vidro fosco menos extensas que as áreas sugestivas de fibrose e ausência de sinais inconsistentes com PIU[6,19]. O faveolamento (empilhamento de cistos, geralmente de 3 a 10 mm de diâmetro, caracteristicamente subpleurais e de paredes bem definidas)[20] é comum e necessário para o diagnóstico tomográfico definitivo (Quadro 2 e Figura 1). Esse achado é a característica tomográfica que apresenta a maior correlação com o padrão PIU histológico[6,21].

Figura 1. FPI demonstrada pelo padrão tomográfico de PIU – TCAR do tórax evidenciando faveolamento e discreto reticulado de predomínio subpleural e em bases (mínimo vidro fosco).
FPI: fibrose pulmonar idiopática; PIU: pneumonia intersticial usual; TCAR: tomografia computadorizada de alta resolução.

Quando e por qual via biopsiar?

Na presença de um padrão tomográfico PIU definitivo (Quadro 2), pode-se prescindir da biópsia pulmonar. Já o padrão possível PIU (Figura 2), quando existem todos os sinais de PIU definitiva, exceto o faveolamento, exige biópsia para obter a confirmação do diagnóstico. É importante lembrar que, ainda que o padrão tomográfico não seja típico de PIU (possível ou inconsistente), a histologia pode ser discordante demonstrando um padrão PIU histológico, especialmente em casos de doença incipiente[3].

Quando indicada, a biópsia pulmonar cirúrgica é o procedimento diagnóstico de escolha, desde que não haja limitação clínica ou funcional que contraindiquem a realização. Isso porque, a biópsia transbrônquica (BxTB), apesar de menos invasiva, apresenta baixo rendimento nos casos de suspeita de PIU devido ao caráter periférico das lesões e à necessidade de uma amostra com maior representatividade do parênquima para detecção dos achados histológicos que compõem esse padrão histológico[2]. Ocasionalmente, achados sugestivos de FPI, como focos fibroblásticos intramurais e fibrose plenamente constituída, podem ser observados na BxTB, no entanto,

Quadro 2. Critérios para padrão PIU tomográfico

Padrão PIU (presença de todas as 4 características)	Possível padrão PIU (presença de todas as 3 características)	Achados inconsistentes com PIU (presença de qualquer um deles)
Subpleural, predominância basal	Subpleural, predominância basal	Predomínio em campos médios ou superiores
Opacidades reticulares	Opacidades reticulares	Predomínio peribroncovascular
Faveolamento com ou sem bronquiolectasias de tração	Ausência de achados inconsistentes (ver coluna 3)	Vidro fosco em maior proporção que reticulado
Ausência de achados inconsistentes (ver coluna 3)		Micronódulos profusos
		Cistos fora de áreas de fibrose
		Atenuação em mosaico e aprisionamento aéreo na expiração
		Áreas de consolidação

PIU: pneumonia intersticial usual. Adaptado de Raghu et al.[3].

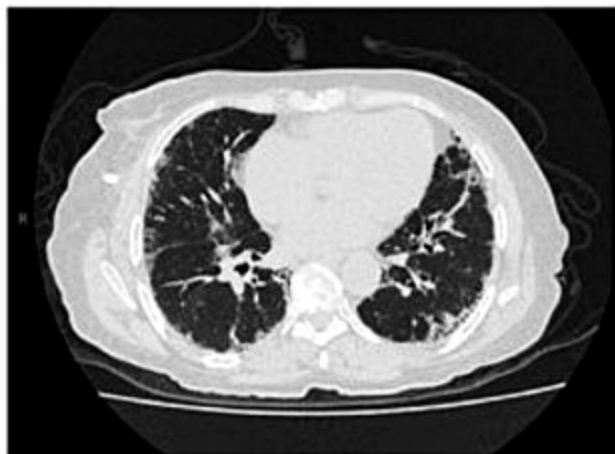



Figura 2. Padrão tomográfico PIU possível: TCAR do tórax evidenciando áreas de reticulado e bronquiolectasia de tração de predomínio basal e periférico (vidro fosco localizado nessas áreas e ausência de faveolamento).
PIU: pneumonia intersticial usual; TCAR: tomografia computadorizada de alta resolução.

raramente esse procedimento será suficiente para o diagnóstico[5]. O lavado broncoalveolar (LBA) terá maior utilidade em afastar o diagnóstico de FPI, caso seja detectado linfocitose > 30%, achado não observado em FPI, mas presente em outros diagnósticos diferenciais, como na pneumonia de hipersensibilidade e nas colagenoses[22].

Como interpretar o conjunto de achados tomográficos e histológicos?

Uma vez indicada a biópsia pulmonar, a melhor forma de interpretação de dados e definição do diagnóstico de FPI é em ambiente multidisciplinar envolvendo pneumologista, radiologista e patologista[2,3]. O Quadro 3 resume um modelo de interpretação dos dados[3]. A maior importância da discussão multidisciplinar está reservada a casos nos quais a TCAR e a histologia sejam discordantes. Quando a discussão multidisciplinar não for possível, é recomendável referenciar esses pacientes para centros especializados[2,3].

Diante de um caso em que se descartou a presença de autoanticorpos e a história clínica não sugere outras causas de PIU, a combinação de achados tomográficos e histológicos pode culminar em três categorias diagnósticas de FPI:

- Biópsia pulmonar cirúrgica com histologia evidenciando o padrão PIU: o achado histológico de PIU tem grande força diagnóstica, portanto, se a biópsia pulmonar mostra padrão inequívoco de PIU, confirma-se o diagnóstico de FPI. Exceção a essa regra ocorre se na TCAR houver achados radiológicos inconsistentes (Quadro 1). Nesse caso, o correto é se referir ao caso como "possível FPI". Nesta situação, é fundamental a abordagem multidisciplinar para considerar outras possibilidades diagnósticas – viés de amostragem da biópsia *versus* FPI com achados tomográficos atípicos.
- Biópsia pulmonar cirúrgica evidenciando que definitivamente não é PIU. Nesses casos, mesmo que a TCAR tenha achados sugestivos de FPI, o diagnóstico não é FPI.
- TCAR de tórax mostrando achados sugestivos como reticulado periférico e basal, mas ausência de faveolamento. A biópsia pulmonar cirúrgica evidencia fibrose não classificável (fibrose difusa ou focal com ou sem inflamação associada). Nesse caso, o melhor diagnóstico é: possível FPI. No entanto, o próprio consenso sobre FPI reconhece que neste contexto tomográfico de achados sugestivos, mas não típicos, caso haja presença de 2 dos 3 critérios histológicos para PIU, pode-se então chamar esse caso de FPI[3].

Quadro 3. Combinação dos padrões tomográfico e histológico no diagnóstico de FPI

Padrão tomográfico*	Padrão histopatológico*	Diagnóstico de FPI?
PIU**	PIU**	Sim**
	Provável PIU**	Sim**
	Possível PIU**	Sim**
	Fibrose não classificável***	Sim**
	Não PIU	Não
Possível PIU	PIU	Sim
	Provável PIU	Sim
	Possível PIU	Provável
	Fibrose não classificável***	Provável
Não PIU	Não PIU	Não
	PIU	Possível
	Provável PIU	Não
	Possível PIU	Não
	Fibrose não classificável	Não
	Não PIU	Não

PIU: pneumonia intersticial usual.
* Padrões descritos nos Quadros 1 e 2; ** Combinações que correspondem ao diagnóstico de FPI; *** Fibrose não classificável: biópsias em que não foi possível identificar nenhum padrão típico de PIU ou de outras pneumopatias intersticiais fibrosantes. Adaptado de Raghu et al.[3].

A Figura 3 resume a abordagem diagnóstica dos casos suspeitos de FPI[3].

Tratamento

Existe grande dificuldade em se estabelecer um tratamento adequado para a FPI em função de a doença não ter uma etiologia determinada e por apresentar uma fisiopatologia complexa. Entretanto, as perspectivas terapêuticas da FPI tem começado a se modificar nos últimos anos. Inicialmente, o objetivo do tratamento era minimizar a inflamação e evitar a progressão de inflamação para fibrose. Entretanto, novos estudos têm indicado que o mecanismo de lesão da FPI pode ser mais fibrogênico que inflamatório, explicando a razão de os resultados de ensaios clínicos com drogas de efeito anti-inflamatório terem sido sistematicamente negativos[3,15]. Atualmente, o foco na terapia antifibrótica tem produzido a redução da perda de função pulmonar[23,24], mas ainda não existe evidência clínica suficiente de que algum tratamento disponível hoje melhore a sobrevida ou a qualidade de vida dos pacientes com FPI. O Quadro 4 resume as recomendações atuais no tratamento da FPI. As evidências no que concerne às terapias disponíveis na atualidade e aos tratamentos utilizados no passado são discutidas a seguir.

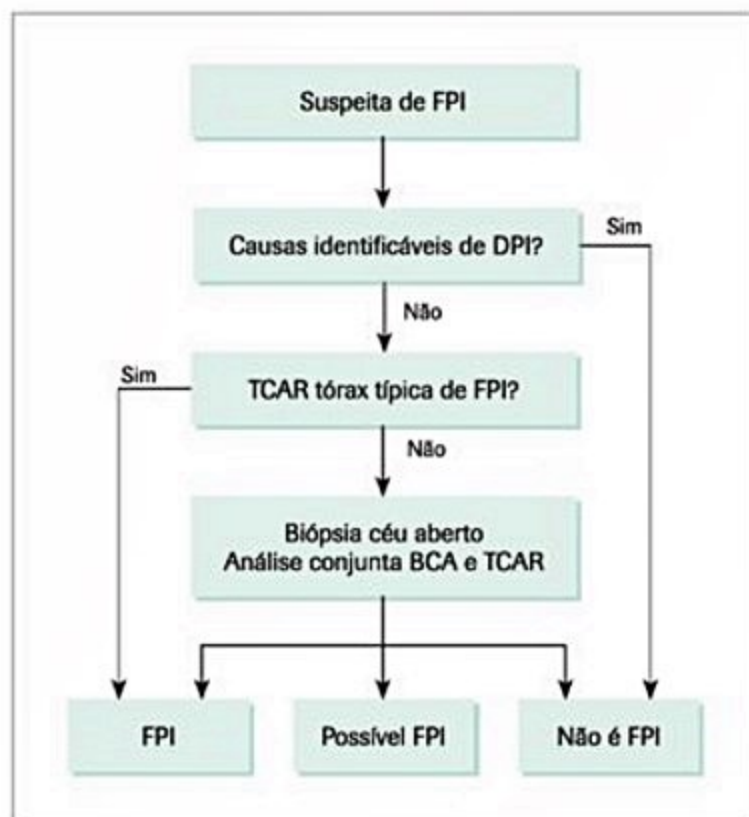



Figura 3. Algoritmo diagnóstico na FPI.
FPI: fibrose pulmonar idiopática; DPI: doenças pulmonares intersticiais; TCAR: tomografia computadorizada de alta resolução; BCA: biópsia a céu aberto.
Adaptada de Raghu et al.[3].

Quadro 4. Tratamento FPI

Recomendados	Não recomendados
Pirfenidona (aguarda liberação no Brasil)	Corticosteroide
Nintedanibe (aguarda liberação no Brasil)	Imunossupressores (p. ex., azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida)
Tratamento do RGE (medidas comportamentais, inibidor de bomba de prótons e procinéticos)	N-acetilcisteína
Inclusão em novos ensaios clínicos	Varfarina
Talidomida/prednisona (alívio da tosse)	Antagonistas do receptor da endotelina (p. ex., bosentana, macitentan, ambrisentana)
O_2 (hipoxemia)	Inibidores da fosfodiesterase-5 (p. ex., sildenafila)
Vacinação (anti-influenza e polissacarídica antipneumocócica)	Etanercept
Reabilitação pulmonar	Gamainterferona 1b
Educação	Imatinibe
Cuidados paliativos	Colchicina
Transplante de pulmão	

FPI: fibrose pulmonar idiopática; RGE: refluxo gastroesofágico.

Pirfenidona

A pirfenidona é uma molécula sintética de alvo molecular desconhecido, que possui ação antioxidante, antifibrótica e anti-inflamatória. O principal mecanismo de ação é atribuído à redução da síntese de colágeno pela inibição do fator transformador de crescimento beta-1 (TGF-beta), diminuição da produção de matriz extracelular e bloqueio da proliferação de fibroblastos. Entre os diversos estudos realizados com a pirfenidona, o mais recente e mais importante foi o ASCEND (*Assessment of pirfenidone do Confirm Efficacy aND safety in idiophatic pulmonary fibrosis*), um ensaio clínico duplo-cego, placebo-controlado, fase 3, conduzido em 127 centros em 9 países, incluindo o Brasil, totalizando uma amostra de 555 pacientes (278 no grupo pirfenidona e 277 no grupo-placebo). A dose utilizada foi de 2.403 mg da pirfenidona por via oral, dividida em três doses diárias. O acompanhamento foi de 52 semanas, os pacientes tinham entre 40 e 80 anos e apresentavam doença leve a moderada (CVF ≥ 50% pred. e DLco ≥ 35% pred.). Houve redução de progressão da doença, demonstrada por queda de 47,9% no risco relativo de redução de CVF maior do que 10% da porcentagem do predito ou morte comparado com o placebo, redução essa observada em 16,5% do grupo-tratamento contra 31,8% do grupo-placebo. Aproximadamente 23% dos pacientes no grupo pirfenidona não tiveram declínio da porcentagem do predito da CVF nas 52 semanas, comparados a 10% do grupo-placebo. Não houve redução na percepção de dispneia nesse estudo. Em uma análise pré-especificada que combinou os resultados desse estudo com os de dois ensaios clínicos prévios (CAPACITY 004 e 006), houve redução de 43,5% no risco de morte de qualquer causa no grupo pirfenidona comparada a 6,7% no grupo-placebo (risco relativo 0,52; IC 0,31-0,87). Os efeitos colaterais mais comuns associados à pirfenidona foram *rash*, fotossensibilidade, desconforto abdominal, náuseas e vômitos, redução do apetite e dispepsia[23]. Atualmente, a utilização da medicação já está liberada em diversos países, como Alemanha, França, Reino Unido, China, Índia, Japão e Estados Unidos, porém ainda não está autorizada no Brasil.

Nintedanibe (BIBF 1120)

O nintedanibe é um inibidor intracelular de múltiplas tirosino quinases implicadas na elaboração de fatores de crescimento fibrogênicos (p. ex., fator de crescimento derivado de plaquetas, fator de crescimento endotelial vascular, fator de crescimento de fibroblastos). A droga foi avaliada em dois ensaios clínicos, recentemente publicados, placebo-controlados, fase 3, INPULSIS-1 e INPULSIS-2, envolvendo 205 centros em 24 países, na dose de 150 mg, por via oral, duas vezes ao dia. Nesses estudos, observou-se redução no declínio da CVF ao longo de 52 semanas. A queda anual de CVF ajustada foi de 114,7 mL com nintedanibe *versus* 239,9 mL com placebo (diferença, 125,3 mL; 95% IC 77,7-172,8; $p < 0,001$), no

INPULSIS-1; queda anual de 113,6 mL com nintedanibe *versus* 207,3 mL com placebo (diferença, 93,7 mL; 95% IC, 44,8-142,7; p < 0,001), no INPULSIS-2. Não houve diferença no tempo até a primeira exacerbação no INPULSIS-1, mas no INPULSIS-2 houve aumento nesse tempo (RR = 0,38, IC 95% 0,19-0,77). O efeito colateral mais comum da droga foi a diarreia que ocorreu em mais de 60% dos pacientes do grupo-intervenção (18% no grupo-controle), porém com necessidade de descontinuidade da droga em menos de 5% dos casos. Outros efeitos adversos relativamente frequentes foram náuseas, vômitos e redução do apetite[24]. A droga ainda aguarda liberação para comercialização no Brasil.

Azatioprina, prednisona e N-acetilcisteína

O racional fisiopatológico para uso de azatioprina e prednisona era controlar a inflamação. O uso da N-acetilcisteína (NAC), precursora do antioxidante glutationa, baseava-se na ideia de que o excesso de produção de oxidantes seria um fator associado à patogênese da FPI e à NAC precursora do antioxidante glutationa. A análise interina de dados do estudo PANTHER (*Prednisone, Azathioprine and N-acetylcysteine: a Study That Evaluates Response in IPF*), em que foram comparados 3 grupos (prednisona, azatioprina e NAC *versus* NAC *versus* placebo) culminou na interrupção do braço do estudo de terapia tripla (azatioprina, prednisona e NAC) devido ao aumento significativo na mortalidade (8 *versus* 1, p = 0,01) e hospitalização (23 *versus* 7, p < 0,001) nesse grupo comparado ao placebo. O estudo seguiu com dois braços: NAC (1.800 mg/dia por via oral, n = 133) *versus* placebo (n = 131). Não houve redução na queda de CVF em 60 semanas, redução de mortalidade ou diminuição de exacerbações agudas no grupo NAC e houve maior risco de eventos adversos cardíacos sérios (6,8% *versus* 1,5%) no grupo-tratamento[25]. Assim, na atualidade, há a recomendação forte contra o uso da combinação azatioprina, prednisona e NAC, bem como a monoterapia com NAC na FPI, já que os estudos falharam em demonstrar a eficácia desses medicamentos e mostraram um potencial malefício.

Varfarina

O racional para a utilização da varfarina na FPI é de que o processo inflamatório associado à doença ativaria a cascata da coagulação, determinando um estado pró-trombótico[26]. Um estudo japonês, com uma série de limitações metodológicas, comparou a utilização de prednisona na combinação desta e varfarina, sugerindo efeito benéfico da varfarina na FPI, especialmente aumento da sobrevida[27]. Entretanto, um novo ensaio clínico randomizado, o ACE-IPF (*Anticoagulation Effectiveness in Idiopathic Pulmonary Fibrosis*), comparando varfarina (n = 72) *versus* placebo (n = 73) em portadores de FPI sem outras indicações de anticoagulação, foi interrompido por aumento de mortalidade no grupo-tratamento. Nenhuma das mortes foi atribuída a sangramentos[28,29]. Em função da ineficácia da medicação e dos potenciais malefícios há a recomendação contra o uso dessa medicação em FPI, exceto em pacientes com indicação de anticoagulação por outros motivos[2].

Antagonistas de receptores da endotelina

Os antagonistas de receptores da endotelina poderiam atuar no controle da FPI baseando-se no potencial efeito da endotelina em aumentar a proliferação de fibroblastos e a produção de colágeno. Entretanto, diferentes estudos avaliaram bosentana[30,31], macitentan[32] e ambrisentana[33] e nenhum deles mostrou benefício. Além disso, o grupo-tratamento do estudo com ambrisentana apresentou maior risco de progressão da doença e hospitalização por causa respiratória, quando comparado ao placebo. Portanto, não está recomendado o uso dessas medicações no tratamento de FPI.

Inibidores de fosfodiesterase-5

O racional para a utilização de sildenafila, inibidor da fosfodiesterase-5, na FPI é baseado no seu potencial de determinar vasodilatação de áreas mais bem ventiladas, promovendo melhora da troca gasosa. Estudo prévio que comparou a utilização de sildenafila (60 mg/dia, por via oral) com placebo em pacientes com FPI grave (DLco abaixo de 35%) evidenciou que a medicação promoveu melhora em desfechos secundários, como aumento da DL_{CO} e da oxigenação, e melhora da qualidade de vida e da dispneia[34]. Entretanto, ainda são necessários novos estudos para se determinar o real benefício da sildenafila na FPI e a utilização ainda não é recomendada.

Miscelânea

Outras drogas testadas não mostraram benefício significativo ou derivaram de estudos com importantes limitações metodológicas, não sendo recomendadas atualmente no tratamento da FPI: etanercept[35], gamainterferona 1b[36], ciclosporina A[3], imatinibe[37], ciclofosfamida[38] e colchicina[39].

Tratamento de sintomas e suporte

- Oxigênio: virtualmente todos os pacientes necessitam de oxigênio suplementar, inicialmente aos esforços e, na evolução, continuamente. Apesar da ausência de evidências robustas, recomenda-se a suplementação de oxigênio quando houver hipoxemia durante o esforço ou ao repouso, com o objetivo de aliviar a dispneia, manter as atividades habituais e prevenir o aparecimento de hipertensão pulmonar secundária[2,3].
- Tosse: para alívio da tosse podem ser utilizados a talidomida[40] e corticosteroides (prednisona 40 a 60 mg/dia), com resposta variável[41]. A otimização de medidas anti-RGE também é essencial.
- Dispneia: além do uso de oxigênio suplementar, a morfina em doses baixas (máximo de 20 mg/dia) mos-

trou-se eficaz no alívio da dispneia em pequeno estudo observacional[42].

- Ansiedade e depressão: são fatores importantes capazes de influenciar a percepção de dispneia, a limitação funcional e também devem ser abordados[2].
- Vacinação: devem ser oferecidas vacinas anti-influenza e polissacarídica antipneumocócica a todos os pacientes, por causa do alto potencial de complicações associado a essas infecções na FPI[2,3].
- Reabilitação pulmonar: boa parte da evidência a favor da reabilitação vem de estudos com portadores de DPOC. No entanto, já existe uma série de estudos mostrando benefícios também em portadores de doenças pulmonares intersticiais[43-45]. Um estudo que envolveu 113 pacientes com doença pulmonar intersticial mostrou redução de dispneia e aumento da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos[43].
- Educação e cuidados paliativos: o paciente e seus familiares devem ser adequadamente informados a respeito da doença (incluindo prognóstico), e medidas paliativas para alívio de sofrimento devem ser implementadas em todos os estágios da doença[46].
- Transplante pulmonar: atualmente é a única terapia capaz de prolongar a sobrevida de pacientes com FPI e pode ser indicado em casos selecionados. Deve-se lembrar que pacientes com FPI são um dos grupos com maior mortalidade em lista de transplante[47] e por esse motivo o encaminhamento para avaliação para transplante deve ser realizado precocemente[48].

Recomenda-se o encaminhamento para avaliação para transplante nos pacientes com idade inferior a 65 anos e que apresentem pelo menos um dos critérios[49]:

- DLco < 39% do predito.
- Redução de CVF > 10% em 6 meses.
- Queda de SpO_2 abaixo de 88% no TC6M.
- Faveolamento na TCAR (escore de fibrose > 2).

Exacerbações agudas

Definição[50]:

- Existência prévia ou concomitante do diagnóstico de FPI.
- Piora inexplicada da dispneia de evolução menor que 30 dias.
- TCAR demonstrando novas áreas de vidro fosco e/ou consolidações difusamente distribuídas associadas a áreas de reticulado e faveolamento compatíveis com padrão PIU tomográfico (Figura 4).
- Ausência de evidências de infecção pulmonar em aspirado traqueal ou LBA (se a realização desses procedimentos for possível).
- Exclusão de diagnósticos diferenciais, como insuficiência cardíaca descompensada, embolia pulmonar, pneumotórax ou outras causas de lesão pulmonar aguda.

Estudo realizado por Song et al. em 461 pacientes identificou uma incidência de exacerbação aguda de 14% no primeiro ano e de 20% após 3 anos de doença. Em 55% dos casos, a exacerbação foi relacionada à deterioração acelerada da FPI, com alta mortalidade (50% dos casos que necessitaram de hospitalização e superior a 90% quando houve necessidade de ventilação mecânica)[51].

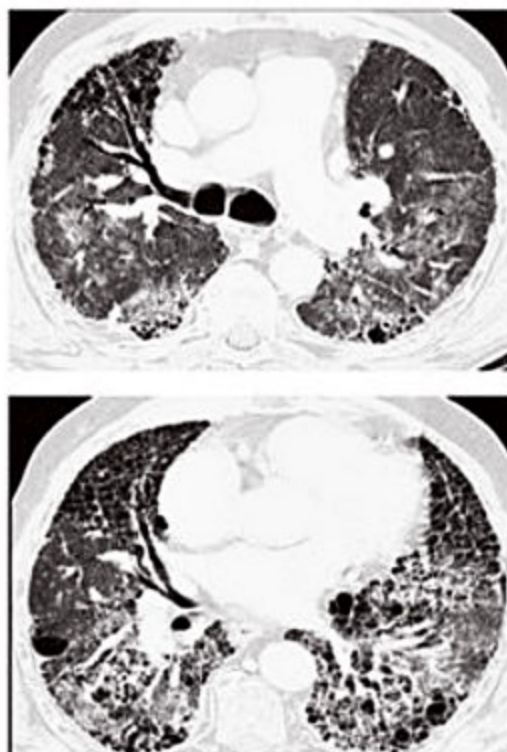



Figura 4. Exacerbação aguda de FPI: TCAR mostrando vidro fosco difuso bilateral superimposto às alterações da patologia de base (padrão PIU), opacidades reticulares, bronquiolectasia de tração e faveolamento de predomínio basal e periférico.
TCAR: tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR); FPI: fibrose pulmonar idiopática; PIU: pneumonia intersticial usual.

Descartadas outras causas, as exacerbações da FPI devem ser tratadas com corticosteroides, usualmente metilprednisolona 1 a 2 mg/kg/dia, por 14 dias ou eventualmente 500 mg a 1 g/dia, por 3 dias, embora a evidência científica seja escassa. A associação com antibióticos de amplo espectro é frequentemente utilizada quando da impossibilidade de excluir definitivamente infecção[3,50].

Comorbidades

Refluxo gastroesofágico

O refluxo gastroesofágico (RGE) está presente em até 90% dos pacientes com FPI, e sugere-se que seja um importante fator no desenvolvimento e na progressão da doença[10]. A correlação com sintomas clássicos de refluxo, como pirose e regurgitação, é fraca e não exclui RGE[52]. Um estudo retrospectivo com 204 pacientes, observou que medicamentos antirrefluxo estavam associados a menores escores tomográficos de fibrose e foi um preditor independente de maior sobrevida[53]. Outro estudo analisando o banco de dados de três ensaios clínicos em FPI (242 pacientes), incluindo o PANTHER, aponta pequena diferença em queda de CVF no grupo tratado com terapia antiácida comparado ao grupo não tratado[54]. Portanto, demonstrou-se que o RGE é bastante frequente na FPI, mas não se pode afirmar que exista uma relação cau-

sal. Baseadas nas evidências atuais, diretrizes nacionais e internacionais recomendam o tratamento do RGE nos pacientes com FIP, ainda que assintomáticos, apesar de não haver estudos randomizados confirmando esse benefício[2,3].

Outras comorbidades

Outras comorbidades permanecem com papel indefinido em relação à origem e à progressão da FPI, a citar: síndrome da apneia obstrutiva do sono, enfisema, insuficiência cardíaca e insuficiência coronária. No entanto, considerando-se o risco de manutenção de um potencial estímulo agressor ao parênquima pulmonar e, portanto, perpetuador da FPI, associado ao fato de muitas dessas comorbidades terem sintomatologia (dispneia, tosse e limitação funcional) semelhante à FPI sugere-se prover investigação e tratamento adequado dessas patologias.

Neoplasias de pulmão são frequentemente associadas à FPI com incidência estimada em 4,4 até 48%. Maiores incidências são descritas em homens, idosos, com história de tabagismo e fibrose combinada com enfisema[55]. A detecção é mais difícil em decorrência das alterações fibróticas, as lesões são tipicamente nodulares com margens irregulares ou espiculadas localizadas na periferia dos pulmões, não raramente junto a áreas de faveolamento[18].

História natural e prognóstico

A evolução clínica da FPI é heterogênea, parecendo haver diferentes fenótipos da doença. A maioria apresenta queda progressiva de função pulmonar ao longo dos anos[56]. Em grupos-placebo de grandes ensaios clínicos em FPI, observou-se redução anual da CVF de 130 a 210 mL[4]. Uma minoria dos pacientes atinge a estabilidade ou evolui com perda acelerada da função pulmonar[56]. Há ainda indivíduos exacerbadores, que apesar de apresentarem curso lento e progressivo evoluem com surtos de piora aguda/subaguda[50].

A mediana de sobrevida é de 2,5 a 3,5 anos após o diagnóstico[15], apenas 20 a 30% terão sobrevida maior do que 5 anos após o diagnóstico[57]. Tem pior prognóstico pacientes com idade acima de 70 anos, história de tabagismo, baixo índice de massa corporal (IMC), maior extensão tomográfica da doença, enfisema e hipertensão pulmonar[58]. A DLco inicial parece ser um preditor de sobrevida, havendo aumento do risco de morte quando for inferior a 40% do predito[3,59]. Um grande estudo que incluiu 1.099 portadores de FPI sugeriu que uma CVF ≤ 65% do predito indica pior prognóstico[60], porém utilizar a CVF inicial como preditora de sobrevida é um assunto controverso na literatura[3]. Já a velocidade de perda de função pulmonar parece ter maior relevância prognóstica, sendo que uma redução de 5-10% da CVF pode ser considerada um preditor de mortalidade[50]. O declínio da DLco também parece estar associado à menor sobrevida, porém de maneira menos consistente[59].

Considerações finais

A FPI é uma doença crônica, progressiva, de causa desconhecida. O diagnóstico baseia-se em achados na TCAR do tórax e na exclusão de outras causas conhecidas de doenças intersticiais pulmonares, como pneumonite de hipersensibilidade, colagenoses e toxicidade a drogas. Alguns casos exigirão confirmação histológica, sendo o padrão característico a PIU. A acurácia do diagnóstico será superior quando realizado em reunião multidisciplinar.

Nos últimos anos, houve melhora na perspectiva de tratamento de pacientes com FPI, em função do surgimento de novas drogas antifibróticas, como a pirfenidona e o nintedanibe, que proporcionaram redução no declínio funcional da doença. Entretanto, essas modalidades de tratamento ainda não são soluções definitivas, de modo que ensaios clínicos com novas opções terapêuticas ainda devem ser buscados, estimulando-se a participação dos pacientes nesses protocolos. Além disso, o tratamento das comorbidades, principalmente do RGE, é importante e o encaminhamento precoce para avaliação de transplante pulmonar é fundamental no manejo desses pacientes.

Referências bibliográficas

1. Meltzer EB, Noble PW. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI, editors. Fishman's Pulmonary Disease and Disorders. 4th ed. McGraw-Hill, 2008. pp.1143-60.
2. Baldi BG, Pereira CA, Rubin AS, Santana AN, Costa AN, Carvalho CR, et al. Highlights of the Brazilian Thoracic Association guidelines for interstitial lung diseases. J Bras Pneumologia. 2012;38(3):282-91.
3. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Resp Crit Care Med. 2011; 183(6):788-824.
4. Ley B, Collard HR, King TE Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Resp Crit Care Med. 2011;183(4):431-40.
5. Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Myers JL. Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases. Human Pathology. 2008;39(9):1275-94.
6. Nishimura K, Kitaichi M, Izumi T, Nagai S, Kanaoka M, Itoh H. Usual interstitial pneumonia: histologic correlation with high-resolution CT. Radiology. 1992;182(2): 337-42.
7. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Resp Crit Care Med. 1997;155(1):242-8.
8. Iwai K, Mori T, Yamada N, Yamaguchi M, Hosoda Y. Idiopathic pulmonary fibrosis. Epidemiologic approaches to occupational exposure. Am J Resp Crit Care Med. 1994;150(3):670-5.
9. Hubbard R, Lewis S, Richards K, Johnston I, Britton J. Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. Lancet. 1996;347(8997):284-9.
10. Tobin RW, Pope CE, 2nd, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Resp Crit Care Med. 1998;158(6):1804-8.
11. Wang Y, Kuan PJ, Xing C, Cronkhite JT, Torres F, Rosenblatt RL, et al. Genetic defects in surfactant protein A2 are associated with pulmonary fibrosis and lung cancer. Am J Human Gen. 2009;84(1):52-9.
12. Lawson WE, Grant SW, Ambrosini V, Womble KE, Dawson EP, Lane KB, et al. Genetic mutations in surfactant protein C are a rare cause of sporadic cases of IPF. Thorax. 2004;59(11):977-80.
13. Peljto AL, Zhang Y, Fingerlin TE, Ma SF, Garcia JG, Richards TJ, et al. Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. JAMA. 2013;309(21):2232-9.
14. Steele MP, Brown KK. Genetic predisposition to respiratory diseases: infiltrative lung diseases. Resp Intl Rev Thoracic Dis. 2007;74(6):601-8.
15. King TE, Jr., Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet. 2011; 378(9807):1949-61.
16. Xu YD, Hua J, Mui A, O'Connor R, Grotendorst G, Khalil N. Release of biologically active TGF-beta1 by alveolar epithelial cells results in pulmonary fibrosis. Am J Physiol Lung Cell Molec Physiol. 2003;285(3):L527-39.

17. Visscher DW, Myers JL. Histologic spectrum of idiopathic interstitial pneumonias. Proc Am Thoracic Soc. 2006;3(4):322-9.
18. Ryu JH, Moua T, Daniels CE, Hartman TE, Yi ES, Utz JP, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: evolving concepts. Mayo Clinic Proc. 2014;89(8):1130-42.
19. Johkoh T, Muller NL, Cartier Y, Kavanagh PV, Hartman TE, Akira M, et al. Idiopathic interstitial pneumonias: diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients. Radiology. 1999;211(2):555-60.
20. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Muller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. Radiology. 2008;246(3):697-722.
21. Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, Ichikado K, Suga M, Taniguchi H, et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. Am J Resp Crit Care Med. 2008;177(4):433-9.
22. Ohshimo S, Bonella F, Cui A, Beume M, Kohno N, Guzman J, et al. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Resp Crit Care Med. 2009;179(11):1043-7.
23. King TE, Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014;370(22):2083-92.
24. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014;370(22):2071-82.
25. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research N, Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Jr., Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2012;366(21):1968-77.
26. Hubbard RB, Smith C, Le Jeune I, Gribbin J, Fogarty AW. The association between idiopathic pulmonary fibrosis and vascular disease: a population-based study. Am J Resp Crit Care Med. 2008;178(12):1257-61.
27. Kubo H, Nakayama K, Yanai M, Suzuki T, Yamaya M, Watanabe M, et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. Chest. 2005;128(3):1475-82.
28. Kinder BW, Collard HR, King TE, Jr. Anticoagulant therapy and idiopathic pulmonary fibrosis. Chest. 2006;130(1):302-3.
29. Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, de Andrade J, Flaherty KR, Glazer C, et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Resp Crit Care Med. 2012;186(1):88-95.
30. King TE, Jr., Behr J, Brown KK, du Bois RM, Lancaster L, de Andrade JA, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Resp Crit Care Med. 2008;177(1):75-81.
31. King TE, Jr., Brown KK, Raghu G, du Bois RM, Lynch DA, Martinez F, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Resp Crit Care Med. 2011;184(1):92-9.
32. Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, Perchenet L, Behr J, Group MS. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. Euro Resp J. 2013;42(6):1622-32.
33. Raghu G, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, Flaherty KR, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. Ann Int Med. 2013;158(9):641-9.
34. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research N, Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty KR, et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2010;363(7):620-8.
35. Raghu G, Brown KK, Costabel U, Cottin V, du Bois RM, Lasky JA, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: an exploratory, placebo-controlled trial. Am J Resp Crit Care Med. 2008;178(9):948-55.
36. King TE, Jr., Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Hormel P, Lancaster L, et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2009;374(9685):222-8.
37. Daniels CE, Lasky JA, Limper AH, Mieras K, Gabor E, Schroeder DR, et al. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: Randomized placebo-controlled trial results. Am J Resp Crit Care Med. 2010;181(6):604-10.
38. Collard HR, Ryu JH, Douglas WW, Schwarz MI, Curran-Everett D, King TE, Jr., et al. Combined corticosteroid and cyclophosphamide therapy does not alter survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Chest. 2004;125(6):2169-74.
39. Douglas WW, Ryu JH, Swensen SJ, Offord KP, Schroeder DR, Caron GM, et al. Colchicine versus prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. A randomized prospective study. Members of the Lung Study Group. Am J Resp Crit Care Med. 1998;158(1):220-5.
40. Horton MR, Danoff SK, Lechtzin N. Thalidomide inhibits the intractable cough of idiopathic pulmonary fibrosis. Thorax. 2008;63(8):749.
41. Hope-Gill BD, Hilldrup S, Davies C, Newton RP, Harrison NK. A study of the cough reflex in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Resp Crit Care Med. 2003;168(8):995-1002.
42. Allen S, Raut S, Woollard J, Vassallo M. Low dose diamorphine reduces breathlessness without causing a fall in oxygen saturation in elderly patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis. Palliative Med. 2005;19(2):128-30.
43. Ferreira A, Garvey C, Connors GL, Hilling L, Rigler J, Farrell S, et al. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. Chest. 2009;135(2):442-7.
44. Holland AE, Hill CJ, Conron M, Munro P, McDonald CF. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. Thorax. 2008;63(6):549-54.
45. Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Kataoka K, Ogawa T, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respirology. 2008;13(3):394-9.
46. Collard HR, Tino G, Noble PW, Shreve MA, Michaels M, Carlson B, et al. Patient experiences with pulmonary fibrosis. Respiratory Med. 2007;101(6):1350-4.
47. Thabut G, Mal H, Castier Y, Groussard O, Brugiere O, Marrash-Chahla R, et al. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. J Thor Cardiovasc Surg. 2003;126(2):469-75.
48. Steinman TI, Becker BN, Frost AE, Olthoff KM, Smart FW, Suki WN, et al. Guidelines for the referral and management of patients eligible for solid organ transplantation. Transplantation. 2001;71(9):1189-204.
49. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transpl. 2006;25(7):745-55.
50. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King TE, Jr., et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Resp Crit Care Med. 2007;176(7):636-43.
51. Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. Euro Resp J. 2011;37(2):356-63.
52. Hershcovici T, Jha LK, Johnson T, Gerson L, Stave C, Malo J, et al. Systematic review: the relationship between interstitial lung diseases and gastro-oesophageal reflux disease. Alim Pharm Ther. 2011;34(11-12):1295-305.
53. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, Lydell CP, Jones KD, Wolters PJ, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Resp Crit Care Med. 2011;184(12):1390-4.
54. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, Martinez FJ, Noth I, Roberts RS, et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. Lancet Resp. 2013;1(5):369-76.
55. Tomassetti S, Gurioli C, Ryu JH, Decker PA, Ravaglia C, Tantalocco P, et al. The impact of lung cancer on survival of idiopathic pulmonary fibrosis. Chest. 2015;147(1):157-64.
56. Selman M, Carrillo G, Estrada A, Mejia M, Becerril C, Cisneros J, et al. Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical behavior and gene expression pattern. PloS one. 2007;2(5):e482.
57. Schwartz DA, Helmers RA, Galvin JR, Van Fossen DS, Frees KL, Dayton CS, et al. Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Resp Crit Care Med. 1994;149(2 Pt 1):450-4.
58. King TE, Jr., Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. Am J Resp Crit Care Med. 2001;164(7):1171-81.
59. Collard HR, King TE, Jr., Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Resp Crit Care Med. 2003;168(5):538-42.
60. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. Am J Resp Crit Care Med. 2011;184(12):1382-9.

13 Manifestações Pulmonares das Doenças do Tecido Conectivo

Bruno Guedes Baldi
André Nathan Costa
Ronaldo Adib Kairalla

SUMÁRIO

Introdução

As doenças do tecido conectivo (DTC) representam um grupo heterogêneo de doenças inflamatórias imunologicamente mediadas que afetam diversos órgãos do corpo humano. O envolvimento pulmonar é comum na evolução das DTC e qualquer compartimento do sistema respiratório pode ser envolvido: parênquima, vias aéreas, pleura, vasos e músculos respiratórios. As manifestações pulmonares podem preceder, acompanhar ou ocorrer após os demais sintomas sistêmicos, e determinam aumento da morbidade e mortalidade. Deve-se lembrar que as diversas formas de envolvimento pulmonar podem ser secundárias à própria DTC, às infecções secundárias ou mesmo representar reação às drogas utilizadas no tratamento. Além disso, na investigação de doença pulmonar intersticial (DPI) é fundamental a pesquisa de colagenoses, uma vez que elas são responsáveis por até 20% das DPI. O tipo, a frequência e a gravidade do quadro respiratório dependem da DTC em questão, e os pacientes podem ser assintomáticos[1-5].

Neste capítulo, serão abordadas as colagenoses que mais frequentemente acometem o sistema respiratório: artrite reumatoide (AR), esclerose sistêmica (ES), polimiosite (PM), dermatomiosite (DM), doença mista do tecido conectivo (DMTC), lúpus eritematoso sistêmico (LES) e síndrome de Sjögren (SS).

Artrite reumatoide

A AR é a DTC mais comum, afetando até 2% da população geral[6]. Do ponto de vista clínico, a AR determina poliartrite simétrica, que pode levar a deformidade e destruição articular, além de rigidez articular matinal e pode haver nódulos subcutâneos. Até metade dos pacientes terá acometimento de outros órgãos, como pele, olhos, pulmões e coração[6,7].

O diagnóstico é estabelecido na presença de quadro clínico-radiológico compatível associado a marcadores sorológicos. O principal marcador é o fator reumatoide (FR), que, apesar de ser positivo em até dois terços dos pacientes, tem baixa especificidade e pode estar presente em outras DTC, como LES e SS, em indivíduos sadios ou com infecções. O anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) tem sensibilidade semelhante ao FR, porém com alta especificidade[5,8,9].

O tabaco parece ter potencial patogênico na gênese da AR, sobretudo em homens e em pacientes com FR positivo, relacionando-se principalmente com acometimento extra-articular, como doença pulmonar e vasculites[6].

As complicações pulmonares são responsáveis por 10 a 20% do total de mortes nessa doença[6,10]. As principais apresentações do acometimento pulmonar na AR incluem DPI, doença pleural, doença de vias aéreas e nódulos reumatoides (Quadro 1).

Quadro 1. Principais manifestações pulmonares associadas à artrite reumatoide

Acometimento	Principais apresentações
Doença pulmonar intersticial	PIU, PINE, PIL, PID, PIA BOOP Nódulos reumatoides Síndrome de Caplan Amiloidose
Doença de vias aéreas	Artrite de cricoaritenoide Bronquiectasias Bronquiolites obliterante e folicular
Doença pleural	Espessamento pleural Derrame pleural
Doença vascular	Vasculite Hemorragia alveolar Hipertensão pulmonar

BOOP: bronquiolite obliterante com pneumonia em organização; PIA: pneumonia intersticial aguda; PID: pneumonia intersticial descamativa; PIL: pneumonia intersticial linfocítica; PINE: pneumonia intersticial não específica; PIU: pneumonia intersticial usual.

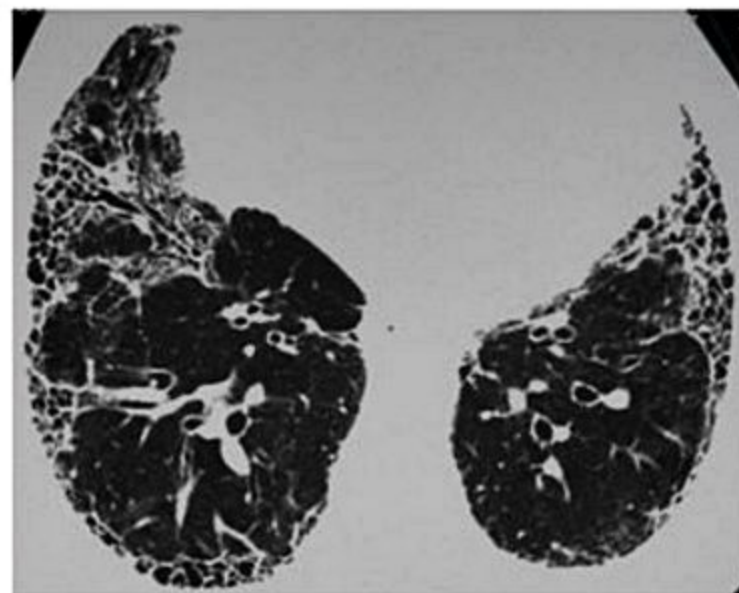



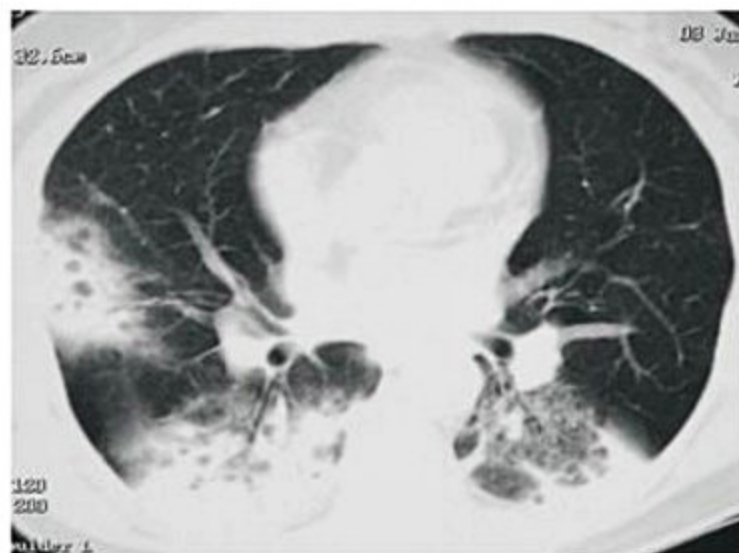
Figura 1. Corte tomográfico de paciente portador de artrite reumatoide demonstrando opacidades reticulares e faveolamento em região periférica e de predomínio em bases, compatível com padrão de pneumonia intersticial usual (PIU).

Figura 2. Corte tomográfico de paciente portador de artrite reumatoide demonstrando consolidações alveolares subpleurais e no eixo peribroncovascular, compatível com padrão de bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP).

Doença pulmonar intersticial

A DPI é a manifestação pulmonar mais comum da AR, com prevalência de até 80% em estudos com biópsia pulmonar, mais comuns em indivíduos do sexo masculino, com relação positiva com tabagismo, com títulos elevados de FR e com doença articular mais grave[6,9-12]. Os pacientes com DPI apresentam mortalidade três vezes maior que aqueles sem doença pulmonar[12]. O padrão histológico mais comum é a pneumonia intersticial usual (PIU)[7,13].

Os sintomas articulares geralmente precedem em cerca de cinco anos o envolvimento pulmonar. Ao exame físico, identificam-se estertores crepitantes e pode haver baqueteamento digital[6,7,14]. Do ponto de vista funcional, observam-se mais comumente padrão restritivo e redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DL_{CO}). O padrão obstrutivo ou misto pode estar presente quando há acometimento concomitante das vias aéreas (bronquiolite, bronquiectasias e alteração da cricoaritenoide) ou pela associação com tabagismo[1,6,13]. Pode haver hipoxemia durante o esforço, identificada no teste de exercício cardiopulmonar (TECP) ou no teste de caminhada de seis minutos (TC6M)[1,7,10].

A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) é o principal exame radiológico a ser realizado e apresenta alterações em até 80% dos pacientes com suspeita de doença pulmonar, é útil para avaliação do parênquima e das vias aéreas[5,11,15]. Os padrões mais frequentes são opacidades reticulares e em vidro fosco predominando em terços inferiores, associados a bronquiectasias e bronquiolectasias de tração, e faveolamento, de acordo com a progressão da doença (Figura 1). As consolidações sugerem o diagnóstico de bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP) (Figura 2)[6,10,11,16]. Há boa correlação entre os achados tomográficos e as alterações histológicas, e o padrão mais comum é a PIU, seguido da pneumonia intersticial não específica (PINE), BOOP e bronquiolite[1,7,13]. Em geral, não há necessidade de biópsia pulmonar. O lavado broncoalveolar (LBA) e a biópsia transbrônquica ou cirúrgica podem ser usados para apresentações atípicas ou para afastar processo infeccioso ou neoplásico[6].

O prognóstico da DPI relacionada a AR é variável, porém tem curso mais benigno que as DPI idiopáticas; os pacientes com padrão de PIU apresentam pior prognóstico em relação àqueles com PINE[2,6].

Não há correspondência evidente entre o controle da doença articular e a atividade da DPI, que pode progredir mesmo sem sinovite clinicamente relevante[2,6]. O tratamento leva em conta o estado geral do paciente, a ida-

de, a extensão da doença sistêmica, a existência de comorbidades, a potencial toxicidade das medicações e o impacto clínico da lesão pulmonar[6,7].

Um período de observação pode ser feito antes de se optar por iniciar o tratamento específico para o quadro pulmonar e em caso de deterioração clínica inicia-se a medicação[9]. Corticosteroides são usados como primeira linha (prednisona 0,5 a 1 mg/kg/dia), com resposta em até 40% dos casos (melhor na BOOP)[5,6]. Em caso de melhora, a prednisona deve ser mantida por pelo menos um ano, em doses decrescentes após oito semanas[4,7].

Podem ser utilizados outros imunossupressores, como azatioprina, ciclosporina, metotrexato e ciclofosfamida, isolados ou em associação com prednisona[5,6,12]. Deve-se lembrar que o metotrexato pode determinar DPI em 0,5 a 12% dos pacientes com AR[7,12]. Recentemente tem sido demonstrado que o micofenolato de mofetila (MMF) ou micofenolato de sódio pode ser utilizado como alternativa para os pacientes com DPI secundária à AR, promovendo melhora funcional e com poucos efeitos adversos[17].

Novos medicamentos como a leflunomida e o anti-TNF (infliximabe, etanercepte e adalimumabe) não têm ainda papel determinado, mas já há relatos de estabilização da DPI com o uso do infliximabe[7,12,18]. O transplante pulmonar pode ser indicado em casos avançados[7].

Doença de vias aéreas

O acometimento das vias aéreas na AR pode se estender desde o trato respiratório superior até as pequenas vias aéreas distais. Nas vias aéreas altas, o envolvimento da articulação cricoaritenoide é descrito em até 75% dos pacientes quando avaliados com laringoscopia e tomografia, porém rouquidão, dispneia, dor irradiada para a orelha, estridor e sensação de corpo estranho são infrequentes. À espirometria pode haver amputação da alça inspiratória. O tratamento é aquele determinado para a doença sistêmica, e a evolução é geralmente favorável[5,6].

As bronquiectasias são comuns na AR, podendo ser encontradas em até 35% dos pacientes e são clinicamente relevantes na minoria deles[5,6]. Podem preceder o diagnóstico de AR em vários anos e piorar o prognóstico[34]. O tratamento não é específico para a patologia e baseia-se no manuseio do distúrbio obstrutivo e das infecções associadas[19,20].

O acometimento das pequenas vias aéreas varia histologicamente desde bronquiolite folicular até bronquiolite constritiva, esta última caracterizada por fibrose peribronquiolar e da camada submucosa, com estreitamento extrínseco e colapso bronquiolar, com pior prognóstico. Funcionalmente há presença de obstrução e aprisionamento aéreo. Deve-se solicitar a TCAR em expiração para avaliar o envolvimento das pequenas vias aéreas. Na TCAR, evidenciam-se espessamento, padrão em mosaico e bronquiolectasias, podendo haver nódulos centrolobulares na bronquiolite folicular[1,6,21]. A bronquiolite constritiva apresenta resposta ruim a corticosteroides e imunossupressores e mais recentemente há descrições de melhora funcional com o uso de corticosteroides inalatórios, macrolídeos e tiotrópios[9,22].

Doença pleural

O derrame pleural na AR é mais comum em homens adultos jovens com FR positivo, e pode ocorrer associado a nódulos reumatoides. Geralmente o derrame é autolimitado e não determina sintomas, porém pode haver dor pleurítica, dispneia e febre. É fundamental a investigação com toracocentese para que sejam afastadas outras causas, como neoplasia e infecções[8,23].

O padrão do líquido mais frequentemente encontrado é o de exsudato, com proteínas em níveis elevados, desidrogenase láctica > 1.000 U/L, glicose em níveis reduzidos (< 30 mg/dL, menor que 10 em 40% dos casos) e pH inferior a 7,2. Há ainda elevação dos títulos do FR e da adenosina deaminase (ADA). A celularidade revela predomínio de linfócitos ou polimorfonucleares, dependendo da cronicidade do processo[8,23].

Não há indicação de tratamento específico para os derrames pleurais assintomáticos, porém há relatos de fibrotórax e restrição ventilatória secundária ao empiema reumatoide. Em casos refratários, podem ser indicados corticosteroides, drenagem pleural e pleurodese[6,23].

Nódulos reumatoides

Os nódulos reumatoides são encontrados em até 32% dos pacientes com AR em séries de casos mais recentes, correspondendo aos equivalentes pulmonares dos nódulos subcutâneos[6]. Ocorrem por vasculite de pequenos vasos com áreas de necrose fibrinoide, e microscopicamente caracterizam-se por um granuloma com necrose fibrinoide cercada de histiócitos em paliçada e células gigantes[2,14]. Eles são mais comuns em homens e indivíduos com nódulos subcutâneos, e a localização é tipicamente subpleural e junto aos septos interlobulares[14].

Os nódulos reumatoides geralmente não têm importância clínica, mas podem causar tosse e hemoptise secundária à cavitação e erosão para a via aérea, e eventualmente pneumotórax. Os principais diagnósticos diferenciais incluem neoplasia e infecções fúngicas[6].

Síndrome de Caplan

A síndrome de Caplan se caracteriza pela presença de nódulos periféricos em pacientes com AR expostos à sílica e ao carvão. Tem baixa prevalência (1,5%) e não há tratamento específico. O prognóstico habitualmente é bom[24].

Polimiosite e dermatomiosite

As miopatias inflamatórias idiopáticas são um grupo heterogêneo de distúrbios agudos, subagudos ou crônicos que se caracterizam por fraqueza muscular proximal, aumento de enzimas musculares, anormalidades

específicas na eletroneuromiografia e presença de células inflamatórias na biópsia muscular[2,3,25,26]. A incidência varia de 4 a 10 casos por milhão de habitantes por ano, mais comuns em mulheres que em homens na proporção de 2:1 e tem grande importância clínica pelo potencial de tratamento[25,26].

Os critérios para o diagnóstico de PM e DM consistem em fraqueza muscular simétrica proximal, elevação de enzimas musculares (creatinofosfoquinase e aldolase), eletroneuromiografia compatível com acometimento muscular, exame anatomopatológico com inflamação ativa e alterações cutâneas típicas (heliotropo, pápulas de Gottron e eritema violáceo). O diagnóstico definitivo de DM requer quatro critérios incluindo alterações cutâneas, enquanto PM requer quatro critérios excluindo os achados de pele[3,25,27].

Outras miopatias inflamatórias incluem a miosite de corpos de inclusão, a miosite relacionada a neoplasias e o subtipo de DM sem acometimento muscular (amiopática)[25,26,28]. Apenas a PM e a DM (incluída a forma amiopática) se relacionam a manifestações respiratórias[26].

O diagnóstico laboratorial é baseado na elevação das enzimas musculares e na positividade de autoanticorpos. O fator antinuclear (FAN) é positivo em até 80% dos casos e os autoanticorpos específicos incidem em 20 a 30% dos pacientes, sendo o anti-histidil tRNA sintetase (anti-Jo1) o mais comum[1,3,25,27]. Os autoanticorpos têm importância tanto diagnóstica como prognóstica, por direcionarem para possíveis sobreposições de doenças e também possíveis lesões de órgão-alvo, como na síndrome antissintetase, caracterizada por miosite, artrite, espessamento cutâneo dos dedos das mãos, fenômeno de Raynaud, anti-Jo-1 e/ou anti-PL7 positivo, e DPI[5,29,30].

As principais manifestações respiratórias associadas à PM e DM incluem hipoventilação, pneumonia aspirativa por distúrbios da deglutição e DPI[26,28,31]. Recentemente foi descrito que em alguns casos o acometimento pulmonar associado às miopatias inflamatórias pode estar relacionado à exposição a determinados antígenos inalatórios[32].

Pneumonia aspirativa e hipoventilação

A pneumonia aspirativa geralmente está associada ao comprometimento da musculatura estriada da deglutição e da redução do reflexo de tosse, com incidência de até 17%, podendo ser fatal[26,30].

A insuficiência respiratória secundária à hipoventilação por fraqueza muscular tem prevalência de até 20% e ocorre em pacientes com acometimento muscular grave. Funcionalmente, caracteriza-se pela redução da capacidade pulmonar total (CPT) e aumento do volume residual (VR) sem obstrução, além da redução das pressões inspiratória e expiratória[26,33].

Doença pulmonar intersticial

A DPI é a manifestação não muscular mais comum da PM e da DM, pode iniciar antes, durante ou após o quadro muscular, tem relação direta com os anticorpos antissintetase, e acomete até 75% dos pacientes[1,30]. Pode haver pneumotórax e pneumomediastino associados à DPI[12]. Clinicamente, a DPI pode ser dividida em três formas: lentamente progressiva, rapidamente progressiva e alterações radiológicas ou funcionais sem repercussão clínica[5,26,30].

A DPI lentamente progressiva tem grande importância por ser fator de aumento da mortalidade nos portadores de miosites inflamatórias, e se apresenta com dispneia lentamente progressiva associada à tosse seca[5,14,26]. Os anticorpos anti-Jo1 e anti-PL7 são bastante associados à ocorrência de DPI nas miopatias inflamatórias[29,30]. As provas de função pulmonar são fundamentais para o diagnóstico e o acompanhamento dos casos, e mostram padrão restritivo com redução da DL_{CO}[26]. A TCAR mostra mais comumente irregularidades subpleurais, opacidades lineares, espessamento septal, opacidades em vidro fosco e consolidações, e menos frequentemente faveolamento e bronquiolectasias de tração, predominando nos terços inferiores (Figura 3)[5,15,34]. O padrão histológico mais comum é a PINE, seguido pela BOOP e PIU[1,29].

A DPI rapidamente progressiva se caracteriza por insuficiência respiratória aguda com evolução de poucos dias a semanas, manifestando-se com febre, dispneia progres-

Quadro 2. Principais manifestações pulmonares associadas à polimiosite e à dermatomiosite

Acometimento	Principais apresentações
Doença muscular	Pneumonia aspirativa Hipoventilação
Doença pulmonar intersticial	PINE, PIU BOOP, DAD

BOOP: bronquiolite obliterante com pneumonia em organização; DAD: dano alveolar difuso; PINE: pneumonia intersticial não específica; PIU: pneumonia intersticial usual.

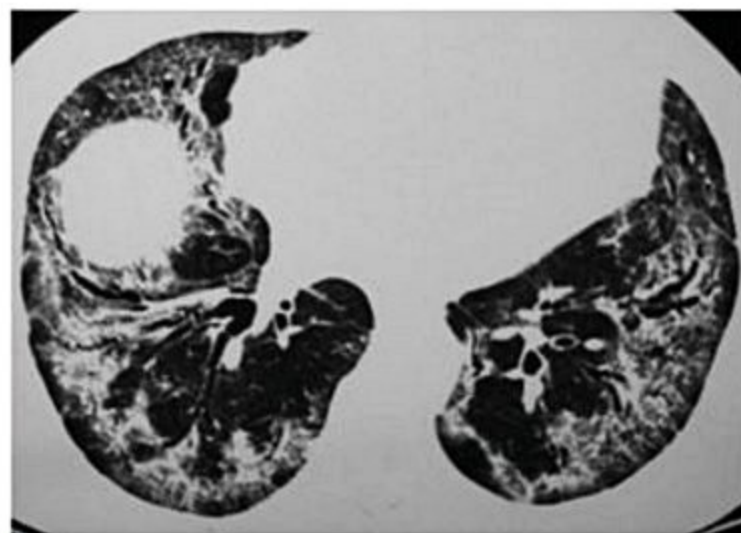



Figura 3. Corte tomográfico de paciente portador de polimiosite demonstrando opacidades reticulares e em vidro fosco, de predomínio em bases, preservando a região subpleural, compatível com padrão de pneumonia intersticial não específica (PINE).

siva, opacidades pulmonares bilaterais e dano alveolar difuso (DAD) à análise histopatológica[1,4,7,30]. O tratamento consiste na utilização de doses altas de corticosteroides (pulsoterapia) associadas a imunossupressores, e o prognóstico geralmente é ruim[3,12,31].

O LBA pode ser útil para afastar infecções, principalmente nas formas agudas[25,26,31].

O tratamento da DPI associada à DM/PM não possui até o momento evidências robustas e se baseia na extensão e na rapidez de progressão do quadro. Pacientes assintomáticos e sem repercussão funcional podem ser observados inicialmente sem medicação. Quando houver necessidade, os corticosteroides, na dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia de prednisona, são usados inicialmente[4,12,26]. Respondem melhor os doentes jovens, com padrão de BOOP à biópsia, predomínio de vidro fosco e consolidações à TCAR, e níveis elevados de enzimas musculares[1,12].

Habitualmente associa-se imunossupressor, como azatioprina, ciclosporina, tacrolimo, ciclofosfamida (por via oral ou endovenosa), metotrexato ou MMF. Em casos refratários e/ou de rápida evolução, pode ser realizada pulsoterapia de metilprednisolona (1 g/dia, por 3 dias consecutivos), seguido de corticosteroide oral[4,7,17,26,30]. Mais recentemente, o tratamento com imunoglobulinas também se mostrou potencialmente útil nos casos sem resposta a imunossupressores[35,36]. Outra opção que pode ser utilizada para os casos graves e refratários aos tratamentos anteriores é o rituximabe, um anticorpo monoclonal anti-CD20, que promove depleção de linfócitos B, apesar de ainda não haver estudos prospectivos e randomizados avaliando o uso dessa medicação[30,37].

Esclerose sistêmica

A ES, ou esclerodermia, é uma doença autoimune heterogênea que afeta o tecido conectivo da pele e de órgãos internos, como esôfago, coração, rins e pulmões, que apresenta três características principais: acometimento de pequenos vasos, presença de autoanticorpos e disfunção de fibroblastos levando à excessiva deposição de matriz extracelular[38-40]. A ES tem incidência estimada de cerca de 10 casos por milhão de indivíduos ao ano, com razão de 3:1 mulheres para homens. Há positividade dos autoanticorpos anticentrômero, antitopoisomerase 1 (ou anti-Scl70) e anti-RNA polimerases I e III[4,41].

A ES é classificada de três maneiras: limitada, difusa e forma sem envolvimento cutâneo. Na forma limitada, que corresponde a 70% dos casos, observa-se acometimento da pele na face, pescoço e região distal aos cotovelos, e pode se associar à hipertensão pulmonar (HP). É também descrita a síndrome CREST (acrônimo para calcinose, fenômeno de Raynaud, dismotilidade esofágica, esclerodactilia e telangiectasia)[4,7,12,40].

Na forma difusa, de pior prognóstico, a doença cutânea ocorre na porção proximal dos joelhos e cotovelos, estendendo-se ao tórax. Pode ocorrer adicionalmente acometimento de pulmões, rins, coração e trato gastrintestinal[38,42].

A forma limitada se associa com anticentrômero (70% dos casos), enquanto na forma difusa identificam-se anti-RNA polimerases I e III e anti-Scl-70[39,41,42].

As manifestações pulmonares são a principal causa de morbimortalidade na ES. Na atual classificação da ES, DPI e HP são critérios que auxiliam na confirmação diagnóstica e recebem escore de 2 (se pelo menos um deles estiver presente). O diagnóstico de ES é estabelecido quando se atinge o escore de pelo menos 9[40]. DPI e HP são condições que pioram significativamente o prognóstico na ES. A DPI é responsável por 16% dos óbitos, enquanto a sobrevida média dos pacientes com HP é de 1,5 a 2 anos após o diagnóstico[39,43].

As principais manifestações pulmonares são DPI e HP (Quadro 3). Pode haver menos frequentemente doença de vias aéreas, fraqueza neuromuscular, restrição extrínseca por comprometimento cutâneo torácico, derrame pleural e pneumotórax. Deve-se investigar ativamente a alterações pulmonares na ES, mesmo na ausência de sintomas, com função pulmonar, incluindo medida da DL_{CO}, TCAR e ecocardiograma transtorácico[41,42].

Hipertensão pulmonar

A HP ocorre principalmente associada à ES limitada, com positividade para anticentrômero, e na CREST, sendo fator importante de redução da sobrevida[4,44,45]. A prevalência de HP na ES varia entre 10 e 12%[46]. Os pacientes apresentam dispneia progressiva aos esforços, fadiga e síncope[41]. Ao exame físico pode haver segunda bulha hiperfonética em foco pulmonar, terceira bulha, estase jugular, aumento do volume hepático e edema em membros inferiores[46].

A HP secundária à ES ocorre por mecanismos diversos, como remodelamento dos pequenos e médios vasos pulmonares, provavelmente relacionado à inflamação e à lesão endotelial, alteração ventricular diastólica com HP venosa, doença tromboembólica crônica com anticorpos antifosfolípides e perda de leito vascular secundária à DPI. Os fatores de risco para o desenvolvimento e progressão da HP incluem idade avançada, fenômeno de Raynaud, forma limitada da doença, DL_{CO} reduzida e anti-RNP+[41,42,44,46,47]. O ideal é estabelecer o diagnóstico de HP precocemente para instituição do tratamento com maior perspectiva de resposta[45].

A radiografia de tórax pode demonstrar abaulamento do arco da pulmonar e aumento do ventrículo direito,

Quadro 3. Principais manifestações pulmonares associadas à esclerose sistêmica

Acometimento	Principais apresentações
Doença pulmonar intersticial	PINE PIU Fibrose bronquiolocêntrica
Doença vascular	Hipertensão pulmonar

PINE: pneumonia intersticial não específica; PIU: pneumonia intersticial usual.

e a TC de tórax sugere HP ao mostrar diâmetro da artéria pulmonar maior ou igual a 29 mm e relação arteriobrônquica acima de 1[47,48]. O ecodopplercardiograma transtorácico é o exame de escolha para investigação inicial da HP por meio da medida estimada da pressão sistólica do ventrículo direito (PSVD), e pode ainda ser mais acurado se for avaliado o pico de velocidade de regurgitação tricúspide. Outros possíveis achados ecocardiográficos associados à HP incluem hipertrofia com ou sem aumento do VD, movimentação paradoxal do septo interventricular, insuficiência tricúspide e derrame pericárdico[42]. A elevação sérica do NT-pró-BNP (peptídeo cerebral natriurético) está diretamente relacionada à presença e à gravidade da HP[39].

Se houver evidência de HP no ecocardiograma, deve-se realizar cateterização cardíaca direita para confirmação. Valores de pressão média de artéria pulmonar acima de 25 mmHg no cateterismo em repouso, com pressão capilar média (*wedge*) abaixo de 15 mmHg, confirmam o diagnóstico de HP[41,42,46,49].

Para o tratamento da HP sugere-se a realização de medidas gerais, como evitar exercícios físicos vigorosos e gestação, pelo risco de falência aguda do VD. A anticoagulação é recomendada quando não houver contraindicação e suplementação de oxigênio está indicada quando houver hipoxemia; os diuréticos têm utilidade na reversão do edema secundário ao *cor pulmonale*[53].

Para o tratamento específico da HP, podem ser utilizados antagonistas de receptor de endotelina, como bosentana, e inibidores de fosfodiesterase, como o sildenafila, porém frequentemente a resposta não é adequada, inferior à obtida nos pacientes com HP idiopática, e há necessidade de associação das medicações[39,46,50,51].

Doença pulmonar intersticial

A DPI é bastante frequente nos pacientes com ES, atingindo em torno de 10 a 40% dos casos, e determina piora do prognóstico[43]. Não há relação entre extensão da doença cutânea e o envolvimento pulmonar, pode ocorrer inclusive em pacientes sem esclerose cutânea (ES *sine escleroderma*)[41].

Os mecanismos que levam à DPI na ES ainda não são totalmente compreendidos, mas envolvem alterações da imunidade celular e humoral, fatores genéticos e ambientais, como exposição ao tabagismo. Recentemente, tem se destacado o refluxo gastroesofágico como condição associada à DPI[52].

O exame clínico evidencia estertores crepitantes predominando em regiões inferiores e a avaliação funcional pulmonar demonstra padrão restritivo e redução da DL_{CO}, que inclusive atua como marcador prognóstico[3,39,41]. O TECP e o TC6M podem ser utilizados para avaliação da gravidade e da resposta ao tratamento[1,7].

A TCAR é o principal exame a ser realizado e tem quatro utilidades principais: detecção do envolvimento pulmonar, identificação dos pacientes possivelmente respondedores à terapia, avaliação da eficácia do tratamento e diagnóstico ou exclusão de outras patologias torácicas associadas, como neoplasias[15,48].

O principal padrão de DPI identificado é a PINE, caracterizada do ponto de vista tomográfico por opacidades reticulares e em vidro fosco de predomínio basal e posterior, podendo haver distorção arquitetural e bronquiolectasias de tração (Figura 4). Outro padrão a ser evidenciado é a PIU, podendo haver faveolamento[15,48]. O prognóstico da PINE em geral é um pouco melhor que o da PIU na ES, mas a biópsia pulmonar fica reservada para casos não típicos ou para descartar infecção ou neoplasia[41]. Recentemente foi descrito que o padrão de fibrose centrolobular pode ser encontrado em vários pacientes com ES, sugerindo-se uma possível associação com microaspiração crônica[52].

Nem todos os pacientes com DPI associada à ES precisam ser tratados. Pacientes assintomáticos, com pouca repercussão funcional e tomográfica podem ser acompanhados com reavaliações periódicas. Apesar da falta de evidências para o uso de corticosteroides, eles devem ser utilizados inicialmente, com redução progressiva e com manutenção da menor dose possível[7,12]. Até o momento, apenas a ciclofosfamida tem eficácia comprovada. Estudo randomizado avaliou a utilização de ciclofosfamida (2 mg/kg/dia) por via oral *versus* placebo, por um período de 12 meses, sendo evidenciados menor perda funcional, melhora do grau de dispneia e da qualidade de vida. Houve o desenvolvimento de efeitos adversos significativos associados à ciclofosfamida, como leucopenia, hematúria, pneumonia e anemia[53]. Entretanto, reavaliação realizada 1 ano após o término do tratamento mostrou que, exceto pelo efeito mantido na dispneia, todos os outros benefícios não se sustentaram após a suspensão da medicação[54]. A utilização de dose mensal de ciclofosfamida por via endovenosa (600 mg/m^2/mês) foi avaliada em outro estudo, observando-se também benefício funcional[55]. A via endovenosa é defendida por alguns autores por se relacionar a menor toxicidade e a menor risco de neoplasia de bexiga.

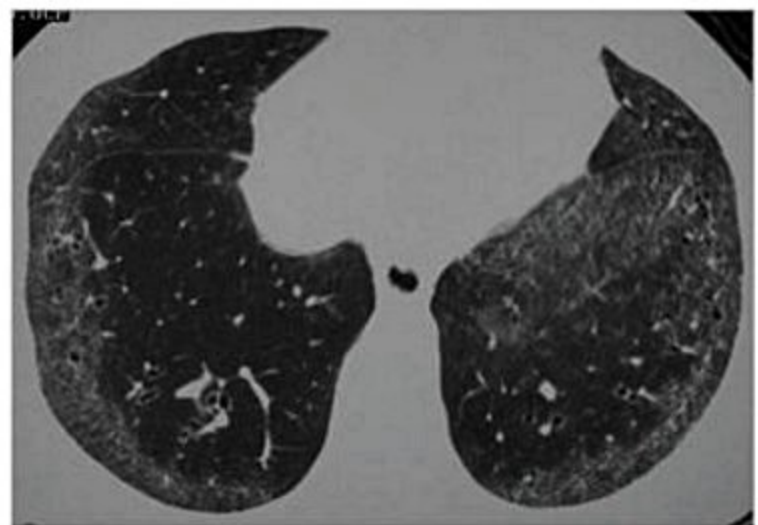



Figura 4. Corte tomográfico de paciente portador de esclerose sistêmica demonstrando opacidades periféricas em vidro fosco, predominando em regiões inferiores, compatível com padrão de pneumonia intersticial não específica (PINE).

O MMF e o micofenolato de sódio são imunossupressores considerados seguros e alternativas promissoras à ciclofosfamida para os pacientes com DPI associada à ES, determinando estabilização ou melhora da função pulmonar[12,17,56].

Rituximabe, medicação anti-CD20, que promove depleção de linfócitos B, pode ser considerada em casos graves e refratários, com possibilidade de melhora clínica e funcional[37].

Medidas farmacológicas e não farmacológicas para prevenir ou tratar broncoaspiração também devem ser consideradas em função do frequente comprometimento esofágico associado à DPI e do padrão de fibrose centrolobular sugestivo de associação com microaspiração crônica[12,41,52].

Futuramente, medicações antifibróticas, como a pirfenidona, poderão se tornar uma perspectiva favorável de tratamento para as DPI associadas às DTC. Recentemente, demonstrou-se que a pirfenidona determinou melhora da função pulmonar em cinco pacientes com DPI associada à ES[57].

Lúpus eritematoso sistêmico

O LES é uma doença autoimune que acomete principalmente mulheres e pode afetar qualquer órgão do corpo humano, com danos e disfunções tissulares mediados por autoanticorpos e formação de imunocomplexos[4,7].

As manifestações clínicas são variáveis e incluem sintomas sistêmicos como artrite, lesões cutâneas e de mucosas, e alterações renais e hematológicas. O diagnóstico se baseia no quadro clínico, em exames laboratoriais e em marcadores sorológicos[58]. O FAN é positivo em altos títulos (> 1:160) em praticamente todos os pacientes, associado frequentemente a marcadores mais específicos, como os autoanticorpos anti-Sm e anti-DNA de dupla hélice[1,4,58].

O sistema respiratório é acometido em até 90% dos pacientes, podendo incluir doença pleural, alterações parenquimatosas, doença de vias aéreas superiores e inferiores, atelectasias, doença vascular e disfunção muscular[4,7,59].

Quadro 4. Principais manifestações pulmonares associadas ao lúpus eritematoso sistêmico

Acometimento	Principais apresentações
Doença pulmonar intersticial	Pneumonite aguda PIU, PINE BOOP
Doença muscular	Síndrome do pulmão encolhido
Doença pleural	Derrame pleural Espessamento pleural
Doença vascular	Capilarite com hemorragia alveolar Hipertensão pulmonar Tromboembolismo

BOOP: bronquiolite obliterante com pneumonia em organização; PINE: pneumonia intersticial não específica; PIU: pneumonia intersticial usual.

Doença pleural

A pleura é a localização torácica mais comumente envolvida no lúpus, acometendo de 60 a 93% dos pacientes[16,23,60]. A pleurite lúpica apresenta dor torácica, dispneia, tosse e febre, e o derrame pleural em geral tem pequeno a moderado volume, é bilateral e pode ser recorrente, caracterizando-se como um exsudato linfocítico com níveis normais a elevados de glicose e DHL (acima de 500 U/L). Células LE podem ser encontradas, assim como FAN e baixos títulos de complemento. A biópsia pleural é realizada quando é necessário excluir tuberculose e neoplasia[23,59].

A evolução da pleurite lúpica em geral é benigna, com boa resposta aos corticosteroides, e raramente é necessária drenagem pleural e pleurodese[59].

Doença pulmonar intersticial

As DPI relacionadas ao LES são pouco frequentes e podem ser agudas ou crônicas. As formas agudas, como a pneumonite lúpica aguda e a hemorragia alveolar, são habitualmente graves e podem representar a manifestação inicial da doença[1,5].

Pneumonite lúpica aguda

Pneumonite lúpica aguda acomete 1 a 4% dos pacientes com LES, com mortalidade em torno de metade dos casos, manifestando-se com dispneia, tosse, dor torácica, febre, hemoptise e hipoxemia, e apresenta em alguns casos associação com anti-SSA/RO. Pode haver rápida evolução para insuficiência respiratória aguda[1,4,5,59].

A TCAR evidencia opacidades em vidro fosco ou consolidações bilaterais e pode haver derrame pleural (Figura 5)[1,15,59]. Do ponto de vista histológico, as alterações correspondem a focos de BOOP, hemorragia, edema e DAD. Podem estar presentes vasculite de pequenos vasos e microtrombos[1,4,16,59].

Os principais diagnósticos diferenciais são pneumonia bacteriana, pneumonite aspirativa, hemorragia alveolar, infecções oportunistas e toxicidade medicamentosa[59]. Pode ser necessária a realização de broncoscopia com LBA e eventualmente biópsia cirúrgica, especialmente para exclusão de processo infeccioso[7].

O tratamento nos casos menos graves é realizado com prednisona por via oral (de 1 a 2 mg/kg/dia). Nos casos mais graves, preconiza-se pulsoterapia com metilprednisolona (1 g/dia) por três dias consecutivos, associada ou não a ciclofosfamida endovenosa. Plasmaférese e gamaglobulina endovenosa podem ser associadas[1,59].

Hemorragia alveolar

A hemorragia alveolar no LES é rara (incidência em torno de 2%), porém com prognóstico ruim e mortalidade variando de 7 a 90%[1,61]. O quadro clínico se caracteriza por dispneia de início agudo, associada à tosse, fe-

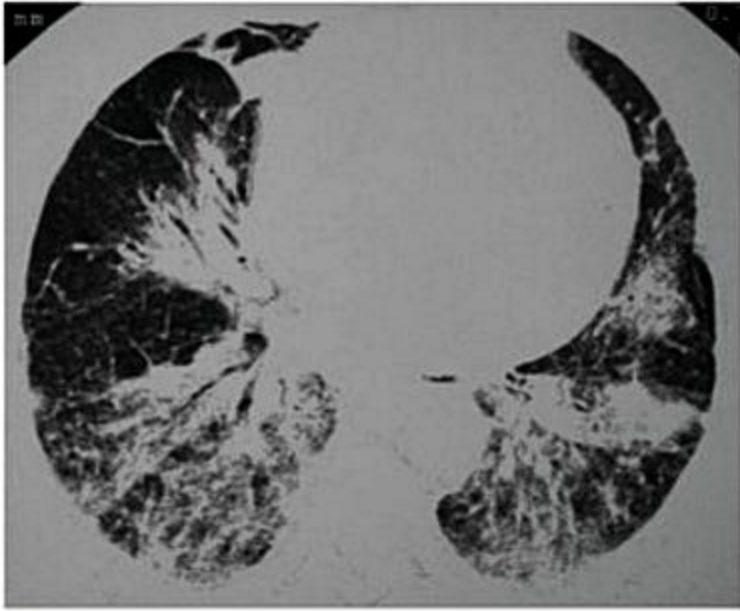



Figura 5. Corte tomográfico de paciente portador de lúpus eritematoso sistêmico demonstrando consolidações alveolares e opacidades em vidro fosco de distribuição difusa, predominando em regiões inferiores, compatível com padrão de dano alveolar difuso (DAD).

bre, queda na hemoglobina e hipoxemia. Pode haver hemoptise. Na TCAR, evidenciam-se opacidades em vidro fosco e consolidações difusas. O LBA tem aspecto hemorrágico. A nefrite lúpica está associada em 60 a 93% dos casos. Eventualmente pode ser necessária biópsia cirúrgica para exclusão de infecção e na histologia observam-se hemorragia alveolar difusa, macrófagos com hemossiderina e capilarite[4,59].

O tratamento é semelhante ao da pneumonite lúpica[33,44,61].

Pneumonia intersticial crônica

A pneumopatia intersticial crônica secundária ao LES é incomum, ocorrendo em até 4% dos casos[1,16]. Entretanto, estudos com TCAR demonstraram que a prevalência pode chegar a 30%[62].

O quadro clínico se caracteriza por dispneia progressiva, tosse seca e fadiga[59]. Na TCAR observam-se espessamento dos septos interlobulares e distorção arquitetural. Podem ocorrer faveolamento e bronquieolectasias de tração[15,16,62]. Na histologia, os principais padrões encontrados são PIU e PINE[1,59].

O tratamento se baseia em corticosteroides, podendo-se associar imunossupressores, como azatioprina, metotrexato e ciclofosfamida[1,59].

Doença vascular

A HP é causa importante de morbimortalidade no LES e tem prevalência de 4 a 43%[47]. Os principais sintomas são dispneia progressiva, dor torácica, tosse seca e síncope.

Múltiplos fatores podem contribuir para a ocorrência de HP no LES, como o processo inflamatório local e o desbalanço entre citocinas favorecendo as vasoconstritoras (endotelina-1, serotonina, tromboxano A2) e as indutoras de crescimento endotelial[2]. Outros fatores possíveis são o vasoespasmo arterial pulmonar, trombose *in situ* relacionada a anticorpos anticardiolipina e a vasculite de pequenas artérias[47,59]. A histologia vascular pulmonar é semelhante à HP idiopática, observando-se hipertrofia de células musculares, proliferação intimal e da adventícia, e lesões plexiformes em pequenas artérias e arteríolas pulmonares[63].

A confirmação diagnóstica, após a realização inicial do ecocardiograma, é semelhante à descrita para a ES, sendo estabelecido pelo cateterismo de câmaras cardíacas direitas, com identificação de valores de pressão média de artéria pulmonar acima de 25 mmHg no cateterismo em repouso, com pressão capilar média (*wedge*) abaixo de 15 mmHg[44,49].

Apesar das evidências escassas, o tratamento é semelhante ao preconizado para a HP idiopática, com inibidores de fosfodiesterase e endotelina. Pode haver resposta a corticosteroides e imunossupressores[44,59,63,64].

Shrinking lung syndrome ou síndrome do pulmão encolhido

A *shrinking lung syndrome* se caracteriza por dispneia progressiva e radiografia torácica com redução dos volumes pulmonares, elevação diafragmática e atelectasias em bases (Figura 6), além de distúrbio ventilatório restritivo com DL_{CO} preservada[1,4]. O principal fator especulado como desencadeante da síndrome é o acometimento muscular do diafragma. O tratamento recomendado consiste na utilização de corticosteroides[65].

Doença mista do tecido conectivo

A DMTC se caracteriza pela sobreposição de características clínicas de pelo menos duas doenças autoimunes, incluindo LES, ES, PM e AR[2,66]. Inicialmente o quadro pode favorecer os diagnósticos de LES ou ES, mas, com a evolução e o surgimento de outras manifestações, a hipótese de DMTC vai se tornando mais evidente. A apresentação clínica sistêmica inclui o fenômeno de Raynaud, esclerodactilia, poliartrite, miosite e DPI. Os órgãos mais frequentemente acometidos são esôfago, coração e

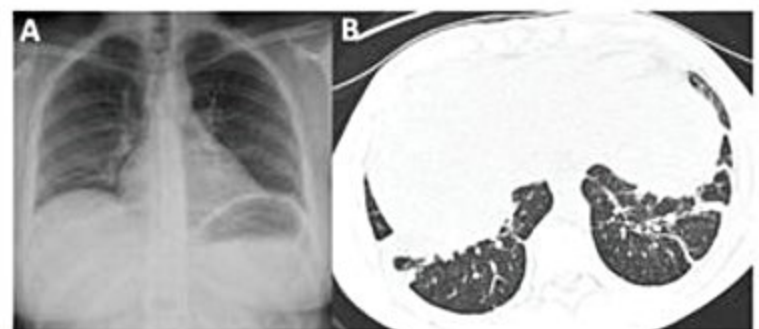



Figura 6. Avaliação radiológica de paciente portador de lúpus eritematoso sistêmico com síndrome do pulmão encolhido demonstrando: (A) radiografia de tórax: elevação das cúpulas diafragmáticas; (B) tomografia de tórax: atelectasias laminares em regiões inferiores.

pulmão, este último em até 80% dos casos[64]. Os pacientes caracteristicamente têm altos títulos de anti-RNP[14,66].

As principais manifestações respiratórias incluem DPI (20 a 65%), derrame pleural (50%) e HP (10 a 45%)[7,67]. Pode haver ainda vasculite pulmonar, tromboembolismo pulmonar, infecções e pneumonia aspirativa secundária à alteração esofágica, hemorragia alveolar e disfunção da musculatura respiratória[7].

A HP pode ocorrer isoladamente ou associada à DPI, sendo a principal causa de morbimortalidade[44,67]. A HP pode ser consequência da proliferação da camada íntima e da hipertrofia da média nas artérias pulmonares, fenômenos tromboembólicos associados à vasculite, ou ainda por DPI avançada[47]. Estudos recentes demonstram associação entre DPI e refluxo gastroesofágico, sugerindo a microaspiração crônica como um possível fator na gênese da DPI[68,69].

Os achados tomográficos mais frequentes são opacidades em vidro fosco e opacidades reticulares predominando em regiões periféricas e inferiores, compatível com padrão de PINE. Pode haver aumento do calibre das artérias pulmonares secundário à HP e também anormalidades esofágicas, incluindo dilatação esofágica na TC[68-70]. Podem ocorrer derrame e espessamento pleural, semelhantes ao LES[7]. Funcionalmente, observam-se padrão restritivo e redução da DL_{CO}[43,68].

Não há estudos controlados para servir de base ao tratamento do envolvimento pulmonar na DMTC, semelhante ao que ocorre com outras DTC. Em geral, o tratamento é realizado com doses baixas de corticosteroides e imunossupressores, geralmente azatioprina, ciclofosfamida ou MMF[1,7,67]. Para a HP, podem ser utilizados inibidores de fosfodiesterase ou antagonistas de endotelina, sobretudo se não houver resposta aos corticosteroides e imunossupressores[44,64,67]. Finalmente, medidas não farmacológicas e farmacológicas antirrefluxo podem ser benéficas no tratamento da DPI relacionada à DMTC e devem ser instituídas.

Síndrome de Sjögren

A SS é uma doença inflamatória autoimune crônica e lentamente progressiva, caracterizada por infiltração linfocítica (CD4+) das glândulas exócrinas (salivares e lacrimais) levando à déficit de secreção glandular e por hiperreatividade dos linfócitos B com formação de autoanticorpos (anti-SSA e anti-SSB), podendo acometer ainda pulmões, fígado e rins[4,71]. Pode ocorrer isoladamente (SS primária) ou em associação a outras doenças autoimunes (LES, AR, ES ou *miastenia gravis*), quando então é denominada SS secundária. Tem prevalência de 1% na população geral, e pode chegar a 30% nos indivíduos com outras doenças autoimunes[71,72].

O diagnóstico é baseado no quadro clínico (xerostomia e xeroftalmia, com confirmação da síndrome seca) associado a alterações laboratoriais. O FAN habitualmente é positivo, porém inespecífico, e a positividade dos autoanticorpos anti-Ro (SS-A) e anti-La (SS-B) sugere a doença[72].

Quadro 5. Principais manifestações pulmonares associadas à síndrome de Sjögren

Acometimento	Principais apresentações
Doença pulmonar intersticial	PINE, PIL, PIU BOOP Amiloidose
Doença de vias aéreas	Bronquiolite linfocitária Bronquiectasias Hiperreatividade brônquica
Doenças linfoproliferativas	Linfoma Pseudolinfoma

BOOP: bronquiolite obliterante com pneumonia em organização; PIL: pneumonia intersticial linfocítica; PINE: pneumonia intersticial não específica; PIU: pneumonia intersticial usual.

A frequência de envolvimento pulmonar varia de 9 a 75% dos pacientes, e consiste principalmente no acometimento de vias aéreas e DPI, e mais raramente doenças linfoproliferativas e acometimento pleural[72-76].

Doença pulmonar intersticial

Entre 8 a 38% dos indivíduos com SS possuem alguma DPI associada, muitas vezes com positividade do anti-Ro (SS-A)[73]. Os padrões histológicos mais comuns são PINE, PIU, pneumonia intersticial linfocitária (PIL), bronquiolite folicular, BOOP e eventualmente amiloidose[71-73,75,77].

Na SS primária, o acometimento pulmonar ocorre primariamente à infiltração linfocitária, manifestando-se como bronquiolite folicular e que pode se estender para os septos e interior dos alvéolos (PIL)[71-73].

Do ponto de vista tomográfico, são evidenciadas opacidades reticulares e em vidro fosco predominando em lobos inferiores, nódulos centrolobulares e cistos peribroncovasculares, em geral pouco numerosos[15,16,76]. O padrão característico de PIL (áreas extensas de vidro fosco associadas a cistos de paredes finas) é descrito em até 50% dos casos. Até 30% dos pacientes terão envolvimento de vias aéreas com espessamento brônquico e bronquiectasias[15,16].

Em geral, a evolução com DPI associada à SS é benigna, com a mortalidade se aproximando à da população geral e o tratamento se limita ao alívio dos sintomas da síndrome seca[72,74]. Pode haver recuperação da função pulmonar, independentemente do uso de medicações. Quando houver necessidade de tratamento, podem ser utilizados corticosteroides de modo isolado ou em associação a imunossupressores, como azatioprina e ciclofosfamida, observando-se geralmente evolução favorável[1,4,71].

Doença de vias aéreas

A síndrome seca pode causar sintomas nas vias aéreas proximais, com ressecamento e formação de crostas

na mucosa nasal, e eventualmente com epistaxe e sinusite secundariamente[72].

Todo o trato respiratório pode estar envolvido pela infiltração linfocitária, resultando em manifestações variadas[73,77]. Os sintomas mais comuns são tosse seca e sibilância associada à hiperreatividade brônquica[75,77]. Pode haver bronquiectasias e bronquiolite linfocitária[72]. Na TCAR, além das bronquiectasias, podem ser evidenciados nódulos centrolobulares e aprisionamento aéreo relacionados ao envolvimento das pequenas vias aéreas[15,16,72].

Doenças linfoproliferativas

Linfoma não Hodgkin, mais comumente o de células B, é a complicação mais grave da SS, sendo responsável por até 20% das mortes nessa doença[74,77]. O linfoma primário de pulmão é mais raro. Pode haver ainda o desenvolvimento de pseudolinfoma ou hiperplasia linfocítica nodular[74,76]. Se houver o surgimento de nódulos ou consolidações durante a evolução é fundamental a biópsia para descartar essas complicações.

Apresentações incomuns

Outras complicações que podem ocorrer em pacientes com SS são a amiloidose e a granulomatose linfomatoide, que é caracterizada por proliferação linforreticular angiocêntrica destrutiva, envolvendo pulmões, pele e sistema nervoso central[72,74,76].

Acometimento pleural raramente pode ocorrer na SS e na sua presença deve-se investigar a ocorrência de outras patologias autoimunes, como LES e AR[23,72].

Considerações finais

O acometimento respiratório é bastante comum nas doenças do tecido conectivo e determinam aumento significativo da morbidade e mortalidade. As formas e a gravidade das manifestações são variadas e atingem diferentes componentes do sistema respiratório, recomendando-se a investigação rotineira e preferencialmente de maneira multidisciplinar, com a participação de pneumologista, reumatologista, radiologista, patologista, entre outros.

Referências bibliográficas

1. Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. J Bras Pneumol. 2012;38(Suppl 2):S1-S133.
2. Winter DH, Kairalla RA. Manifestações pulmonares das doenças do tecido conectivo. In: Martins MA, Carrilho FJ, Alves VAF,et al. Clínica Médica. vol 2. Barueri: Manole, 2009.
3. Costa AN, Baldi BG, Kairalla RA. Pneumopatias associadas as colagenoses. In: Cukier A, Godoy I, Pereira MC, Fernandes PMP, editors. Pneumologia Atualização e Reciclagem. 8th ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.
4. Woodhead F, Wells AU, Desai SR. Pulmonary complications of connective tissue diseases. Clin Chest Med. 2008;29(1):149-64.
5. Crestani B. The respiratory system in connective tissue disorders. Allergy. 2005;60(6):715-34.
6. Gauhar UA, Gaffo AL, Alarcón GS. Pulmonary Manifestations of Rheumatoid Arthritis. Semin Respir Crit Care Med. 2007;28(4):430-40.
7. Antoniou KM, Margaritopoulos G, Economidou F, Siafakas NM. Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. Eur Respir J. 2009;33(4):882-96.
8. Balbir-Gurman A, Yigla M, Nahir A, Braun-Moscovici Y. Rheumatoid pleural effusion. Semin Arthritis Rheum. 2006;35(6):368-78.
9. Brown KK. Rheumatoid lung disease. Proc Am Thorac Soc. 2007;4(5):443-8.
10. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population based study. Arthritis Rheum. 2010;62(6):1583-91.
11. Tanaka N, Kim JS, Newell JD, Brown KK, Cool CD, Meehan R, et al. Rheumatoid arthritis–related lung diseases: CT Findings. Radiology. 2004;232(1):81-91.
12. Vij R, Strek ME. Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. Chest 2013;143(3):814-24.
13. Lee HK, Kim DS, Yoo B, Seo JB, Rho JY, Colby TV, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. Chest.2005;127(6):2019-27.
14. Lamblin C, Bergoin C, Saelens T, Wallaert B. Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases Eur Respir J. 2001;18(Suppl 32):69s-80s.
15. Devaraj A, Weels AU, Hansell DM. Computed tomographic imaging in connective tissue diseases. Semin Respir Crit Care Med. 2007;28(4):389-97.
16. Kim EA, Lee KS, Johkoh T, Kim TS, Suh GY, Kwon OJ, et al. Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: radiologic and histopathologic findings. Radiographics. 2002;22:S151-S165.
17. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, Frankel SK, Cosgrove GP, Fernandez-Perez ER, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. J Rheumatol. 2013;40(5):640-6.
18. Antoniou KM, Mamoulaki M, Malagari K, Kritikos HD, Bouros D, Siafakas NM, et al. Infliximab therapy in pulmonary fibrosis associated with collagen vascular disease. Clin Exp Rheumatol. 2007;25(1):23-8.
19. Rosen MJ. Chronic cough due to bronchiectasis. Chest. 2006;129(1 Suppl):122-31.
20. Lieberman-Maran L, Orzano IM, Passero M, Lally E. Bronchiectasis in rheumatoid arthritis: report of four cases and a review of the literature - implications for management with biologic response modifiers. Semin Arthritis Rheum. 2006;35(6):379-87.
21. Devouassoux G, Cottin V, Lioté H, Marchand E, Frachon I, Schuller A, et al. Characterisation of severe obliterative bronchiolitis in rheumatoid arthritis. Eur Respir J. 2009;33(5):1053-61.
22. Kawassaki AM, Kawano-Dourado L, Kairalla RA. Uso de tiotrópio e função pulmonary em portadores de bronquiolite constritiva. J Bras Pneumol. 2014;40(1):86-8.
23. Teixeira LR, Light R. Doenças do colágeno e vasculites. In: Vargas FS, Teixeira LR, Marchi E, editors. Derrame pleural. São Paulo: Roca, 2004. pp.355-64.
24. De Capitani EM, Schweller M, Silva Cm, Metze K, Cerqueira EM, Bértolo MB. Pneumoconiose reumatoide (síndrome de Caplan) com apresentação clássica. J Bras Pneumol. 2009;35(9):942-6.
25. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and Dermatomyositis. Lancet. 2003;362(9388):971-82.
26. Fathi M, Lundberg IE, Tornling G. Pulmonary complications of polymyositis and dermatomyositis. Semin Respir Crit Care Med. 2007;28(4):451-8.
27. Sultan SM, Isenberg DA. Re-classifying myositis. Rheumatology (Oxford). 2010;49(5):831-3.
28. Gunawardena H, Betteridge ZE, McHugh NJ. Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression. Rheumatology (Oxford). 2009;48(6):607-12.
29. Yousem SA, Schneider F, Bi D, Oddis CV, Gibson K, Aggarwal R. The pulmonary histopathologic manifestations of the anti-PL7/antithreonyl transfer RNA synthetase syndrome. Hum Pathol. 2014;45(6):1199-1204.
30. Solomon J, Swigris JJ, Brown KK. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. J Bras Pneumol. 2011;37(1):100-9.
31. Marie I, Hatron PY, Hachulla E, Wallaert B, Michon-Pasturel U, Devulder B. Pulmonary involvement in polymyositis and in dermatomyositis. J Rheumatol. 1998;25(7):1336-43.
32. Kawano-Dourado L, Costa AN, Carvalho CRR, Kairalla RA. Environmental triggers of autoimmunity in anti-synthetase syndrome: the lungs under the spot light. Clin Exp Rheumatol. 2013;31(6):950-3.
33. Teixeira A, Cherin P, Demoule A, Levy-Soussan M, Straus C, Verin E, et al. Diaphragmatic dysfunction in patients with idiopathic inflammatory myopathies. Neuromuscul Disord. 2005;15(1):32-9.
34. Hayashi S, Tanaka M, Kobayashi H, Nakazono T, Satoh T, Fukuno Y, et al. High-resolution computed tomography characterization of interstitial lung diseases in polymyositis/dermatomyositis. J Rheumatol. 2008;35(2):260-9.
35. Suzuki Y, Hayakawa H, Miwa S, Shirai M, Fujii M, Gemma H, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for refractory interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. Lung. 2009;187(3):201-6.
36. Bakewell CJ, Raghu G. Polymyositis associated with severe interstitial lung disease: remission after three doses of IV immunoglobulin. Chest. 2011;139(2):441-3.
37. Keir G, Maher TM, Hansell DM, Denton CP, Ong VH, Singh S, et al. Severe interstitial lung disease in connective tissue disease: rituximab as rescue therapy. Eur Respir J. 2012;40(3):641-8.
38. Steen V. The lung in systemic sclerosis. J Clin Rheumatol. 2005;11(1):40-6.

39. Wells AU, Steen V, Valentini G. Pulmonary complications: one of the most challenging complications of systemic sclerosis. Rheumatology. 2009;48(Suppl 3):iii40-iii44.
40. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of Rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2013;72(11):1747-55.
41. Highland KB, Garin MC, Brown KK. The spectrum of scleroderma lung disease. Semin Respir Crit Care Med. 2007;28(4):418-29.
42. Mukerjee D, St George D, Knight C, Davar J, Wells AU, Du Bois RM, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford). 2004;43(4):461-6.
43. Bauer PR, Schiavo DN, Osborn TG, Levin DL, Sauven JS, Hanson AC, et al. Influence of interstitial lung disease on outcome in systemic sclerosis. Chest. 2013;144(2):571-7.
44. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, Gibbs JS, Vrapi F, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. Am J Respir Crit Care Med. 2009;179(2):151-7.
45. Humbert M, Yaici A, de Groote P, Montani D, Sitbon O, Launay D, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. Arthritis Rheum. 2011;63(11):3522-30.
46. Chaisson NF, Hassoun PM. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. Chest. 2013;144(4):1346-56.
47. Tanoue LT. Pulmonary hypertension in the collagen vascular diseases. Semin Resp Crit Care Med. 2003;24(3):287-93.
48. Strollo D, Goldin J. Imaging lung disease in systemic sclerosis. Curr Rheumatol Rep. 2010;12(2):156-61.
49. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62 (25 Suppl):D42-50.
50. Hachulla E, Coghlan JG. A new era in the management of pulmonary arterial hypertension related to scleroderma: endothelin receptor antagonism. Ann Rheum Dis. 2004;63(9):1009-14.
51. Humbert M, Cabane J. Successful treatment of systemic sclerosis digital ulcers and pulmonary arterial hypertension with endothelin receptor antagonist bosentan. Rheumatology. 2003;42(1):191-3.
52. Souza RBC, Borges CTL, Capelozzi VL, Parra ER, Jatene FB, Kavakama J, et al. Centrilobular fibrosis: an underrecognized pattern in systemic sclerosis. Respiration. 2009;77(4):389-97.
53. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. N Engl J Med. 2006;354(25):2655-66.
54. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth MD, Furst DE, Silver RM, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176(10):1026-34.
55. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NS, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. Arthritis Rheum. 2006;54(12):3962-70.
56. Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, Selva-O'Callaghan A, Solans-Laqué R, Villardel-Tarrés M. Effect of mycophenolate sodium in scleroderma-related interstitial lung disease. Clin Rheumatol. 2011;30(11):1393-8.
57. Miura Y, Saito T, Fujita K, Tsunoda Y, Tanaka T, Takoi H, et al. Clinical experience with pirfenidone in five patients with scleroderma-related interstitial lung disease. Sarc Vasc Diffuse Lung Dis. 2014;31(3):235-8.
58. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1997;40(9):1725.
59. Memet B, Ginzler EM. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. Semin Respir Crit Care Med. 2007;28(4):441-50.
60. Keane MP, Lynch JP III. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. Thorax. 2000;55(2):159-66.
61. Santos-Ocampo AS, Mandell BF, Fessler BJ. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. Chest. 2000;118(4):1083-90.
62. Fenlon HM, Doran M, Sant SM, Breatnach E. High resolution chest CT in systemic lupus erythematosus. AJR Am J Roentgenol. 1996;166(2):301-7.
63. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary artery hypertension. N Engl J Med. 2004;351(14):1425-36.
64. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, Rubin LJ, Barst RJ, Galié N, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. J Rheumatol. 2007;34(12):2417-22.
65. Warrington KJ, Moder KG, Brutinel WM. The shrinking lungs syndrome in systemic lupus erythematosus. Mayo Clin Proc. 2000;75(5):467-72.
66. Tani C, Carli L, Vagnani S, Talarico R, Baldini C, Mosca M, et al. The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease. J Autoimmun. 2014;48-49:46-9.
67. Hajas A, Szodoray P, Nakken B, Gaal J, Zöld E, Laczik R, et al. Clinical course, prognosis, and causes of death in mixed connective tissue disease. J Rheumatol. 2013;40(7):1134-42.
68. Fagundes MN, Caleiro MTC, Navarro-Rodriguez T, Baldi BG, Kavakama J, Salge JM, et al. Esophageal involvement and interstitial lung disease in mixed connective tissue disease. Respiratory Med. 2009;103(6):854-60.
69. de Carvalho ME, Kairalla RA, Capelozzi VL, Deheinzelin D, do Nascimento Saldiva PH, de Carvalho CR. Centrilobular fibrosis: a novel histological pattern of idiopathic interstitial pneumonia. Pathol Res Pract. 2002;198(9):577-83.
70. Saito Y, Terada M, Takada T, Ishida T, Moriyama H, Ooi H, et al. Pulmonary involvement in mixed connective tissue disease: comparison with other collagen vascular diseases using high resolution CT. J Comput Assist Tomogr. 2002;26(3):349-57.
71. Papiris SA, Tsonis IA, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome. Semin Respir Crit Care Med. 2007;28(4):459-71.
72. Parke AL. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome. Rheum Dis Clin N Am. 2008;34(4):907-20.
73. Deheinzelin D, Capelozzi VL, Kairalla RA, Barbas Filho JV, Saldiva PH, Carvalho CR. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome: clinical pathological evaluation and response to treatment. Am J Respir Crit Care Med. 1996;154(3 Pt 1):794-9.
74. Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum. 2002;46(3):741-7.
75. Shi JH, Liu HR, Xu WB, Feng RE, Zhang ZH, Tian XL, et al. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. Respiration. 2009;78(4):377-86.
76. Spyros A, Papiris SA, Moutsopoulos HM. Sjögren's Syndrome and the Lung. In: Asherson R, Doria A, Hardbound PP, editors. Handbook of Systemic Autoimmune Diseases. Vol. 2. Elsevier, 2004. pp.161-80.
77. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(6):632-8.

Doenças Pulmonares Induzidas por Drogas

14

Alexandre de Melo Kawassaki
Gustavo Faibischew Prado
Ronaldo Adib Kairalla

SUMÁRIO

Introdução

A doença pulmonar induzida por drogas é responsável por uma miríade de manifestações clínicas, radiológicas e histopatológicas, com lesões agudas e crônicas, muitas vezes inespecíficas[1-4]. Diferentes medicações e mecanismos estão envolvidos na fisiopatologia da pneumonite por droga, de forma que cada vez mais devemos nos preocupar com esse tipo de lesão no diagnóstico diferencial de doenças pulmonares difusas[1-6]. Além disso, terapias cada vez mais agressivas são utilizadas no tratamento do câncer, sendo já bastante reconhecida também a indução de pneumonite por droga deflagrada após a realização de radioterapia[5].

A pneumonite por droga é diagnóstico de exclusão, sendo essencial descartar outras etiologias, principalmente infecções, acometimento pulmonar por neoplasia, colagenose com acometimento do sistema respiratório e edema pulmonar cardiogênico. Entretanto, em boa parte dos casos, a suspensão da droga é efetuada mesmo antes do diagnóstico fechado, pois muitas vezes a lesão pulmonar é grave e indistinguível das outras situações clínicas já citadas[1-8].

Várias lesões induzidas por droga no sistema respiratório foram descritas, com acometimento de todos os compartimentos anatômicos (interstício, espaços alveolares, vias aéreas, pleura e mediastino)[4,5,7-9]. Além deles, é possível a lesão concomitante em outros órgãos, de tal forma que a relação temporal entre o quadro clínico e o início da droga suspeita é essencial para que a hipótese diagnóstica seja aventada[5,7,8].

Patogênese

Os mecanismos fisiopatológicos associados à pneumonite por droga são, em sua maioria, desconhecidos[10]. Em geral, há duas formas principais de agressão: citotoxicidade direta e lesão imunomediada, que podem coexistir[11].

A pneumonite induzida por quimioterápicos é um bom exemplo de citotoxicidade, que pode ocorrer por meio de espécies reativas de oxigênio, inibição dos mecanismos de reparo alveolar, liberação de citocinas ou diminuição da inativação de metabólitos no pulmão[10].

Exposição a uma droga pode raramente induzir reações imunológicas em qualquer indivíduo. Embora a maioria dos mecanismos não tenha sido elucidada, vários fatores podem estar associados à indução de resposta imune, como estrutura química da molécula, polimorfismos genéticos, fatores ambientais e intensidade de exposição à droga. Por isso, várias teorias de como uma droga pode ativar o sistema imune foram formuladas: modificação de proteínas plasmáticas (tornando-as imunogênicas), ativação direta de células T ou indução de sinais de perigo en-

dógenos, causando ativação de células apresentadoras de antígenos[10].

Diagnóstico

O diagnóstico é de exclusão, sendo essencial a existência de relação temporal entre o início da droga suspeita e o início do quadro clínico, que pode ser de meses após a exposição, a realização de exames complementares e, em alguns casos, exames mais invasivos como lavado broncoalveolar ou biópsia pulmonar.

De uma forma geral, o quadro é inespecífico, com queixas de tosse seca e dispneia, de início agudo ou insidioso, podendo estar associada a presença de febre, perda de peso, astenia, hipoxemia ou lesões cutâneas, a depender da gravidade do acometimento ou da droga causadora[7]. A apresentação varia desde quadros assintomáticos até síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA)[9].

Testes laboratoriais de rotina auxiliam na caracterização do paciente, enquanto testes específicos são importantes para o diagnóstico diferencial. Dessa forma, provas reumatológicas positivas associadas a sinais ou sintomas de doença autoimune indicam que o quadro pulmonar pode ser secundário a uma conectivopatia. Alterações eletrocardiográficas, evidências ecocardiográficas de disfunção de câmaras esquerdas e elevação do peptídeo natriurético tipo B (BNP) podem indicar doença cardíaca (eventualmente até causada por droga, como pode ocorrer em pacientes expostos a antracíclicos); elevação de marcadores tumorais específicos de uma neoplasia de base previamente conhecida podem indicar acometimento pulmonar pelo câncer.

Alguns marcadores séricos estão associados a doenças pulmonares intersticiais, como o Krebs von den Lungen-6 (KL-6) e as proteínas surfactantes A e D (SP-A e SP-D). Níveis de KL-6 estão associados a determinados padrões, como dano alveolar difuso (DAD) e pneumonia intersticial crônica, enquanto as SP-A e SP-D são marcadores específicos de fibrose pulmonar[10]. Há poucos estudos em pneumonites por drogas e marcadores séricos, mas parece haver uma relação entre o KL-6 e a lesão induzida pela bleomicina[12,13].

Embora inespecíficas, as alterações tomográficas são muito importantes na avaliação do paciente com suspeita de pneumonite induzida por droga. Em geral observam-se vidro fosco difuso e consolidações, principalmente nos quadros agudos. Sinais tomográficos de fibrose, como reticulado e faveolamento, são menos comuns, embora possam estar presentes nos quadros crônicos[7,9].

Há uma síndrome associada ao uso de certas medicações, a *drug reaction with eosinophilia and systemic symptom* (DRESS), que se caracteriza por um quadro sistêmico grave com lesões cutâneas, febre, anormalidades no hemograma (eosinofilia ou linfócitos atípicos) e acometimento de órgãos internos, entre eles pulmões ou linfonodos mediastinais[14]. Deve-se suspeitar do diagnóstico quando um paciente apresenta um quadro febril com lesões cutâneas e pulmonares associadas a adenomegalias, e os principais diferenciais são sarcoidose, doenças linfoproliferativas e infecções.

Dos exames que avaliam a função pulmonar, a medida da difusão de monóxido de carbono (DLco) é a mais sensível para flagrar lesão pulmonar induzida por droga, podendo ser usada para acompanhamento de pacientes em uso de certas drogas de risco, como a bleomicina. De forma geral, as alterações espirométricas e de volume pulmonar são inespecíficas e auxiliam na avaliação da gravidade do acometimento, e a alteração mais comumente observada é o distúrbio ventilatório restritivo[8].

Pesquisa microbiológica é indicada em praticamente todos os casos, pois muitas vezes o paciente está imunossuprimido, dado que boa parte das medicações implicadas na pneumonite por droga são citotóxicas. Exames menos invasivos, como sorologias, pesquisas virais no sangue por meio de PCR ou hemoculturas estão indicadas de acordo com a suspeita clínica. Muitas vezes pode ser necessária a análise do escarro (p. ex., na suspeita de micobacterioses ou pneumocistose) ou de pesquisa de vírus respiratórios na secreção nasal. De uma forma geral, a tomografia pode auxiliar na suspeita clínica: consolidações são mais sugestivas de infecção bacteriana; opacidades micronodulares de distribuição centrolobular com agrupamento em padrão de "árvore em brotamento" de predomínio nos lobos superiores sugerem infecção micobacteriana, e opacidades em padrão de vidro fosco difusas evocam a possibilidade de infecções virais ou por agentes oportunistas, como o *Pneumocystis jirovecii* e pneumocistose[2,5,8].

Eventualmente, exames mais invasivos podem ser necessários. O lavado broncoalveolar é de extrema importância nos quadros mais graves, principalmente quando há a necessidade de afastar etiologia infecciosa. O material pode ser enviado para colorações específicas, pesquisas virais, culturas e dosagem de antígenos, como a galactomanana na suspeita de aspergilose invasiva. Na análise do lavado também pode ser realizada citologia geral e oncótica, que muitas vezes auxilia de forma importante no diagnóstico diferencial, identificando padrões inflamatórios (predomínio linfocitário, neutrofílico ou eosinofílico), hemorragia alveolar ou células tumorais. A biópsia transbrônquica pode auxiliar no diagnóstico da pneumonite por droga e ao identificar eventuais agentes infecciosos na cultura ou pesquisa direta, por isso deve sempre ser feita quando da realização da broncoscopia nos pacientes sem contraindicação. A biópsia pulmonar cirúrgica (toracotomia ou videotoracoscopia) fica reservada para casos de exceção, com padrões tomográficos atípicos, ou drogas normalmente não associadas a dano pulmonar, e sempre deve ser indicada nos casos em que pode, eventualmente, mudar a conduta[5,7].

As alterações histopatológicas que podem ser encontradas são variadas e inespecíficas, como DAD, pneumonia intersticial não específica (NSIP), pneumonia intersticial usual (UIP), granulomas não necrotizantes, bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP), pneumonia eosinofílica, hemorragia e edema alveolar, entre outras[1,4,5,15]. Os achados histopatológicos, apesar de não serem patognomônicos, podem auxiliar no diagnóstico por meio da observação do padrão predominante e para excluir infecção ou acometimento relacionado à doença de base[1,7].

Tratamento

A principal medida terapêutica é a suspensão da droga, podendo haver resolução completa após essa simples medida[16]. Nos casos em que o paciente ainda se apresenta sintomático a despeito da suspensão da medicação, ou quando se apresenta clinicamente mais grave (hipoxemia, dispneia limitante ou evidência de declínio funcional rápido ou de grande magnitude), pode-se iniciar o tratamento sistêmico com corticosteroides. Em geral, a resposta é boa com resolução completa na maioria dos quadros agudos, exceto quando já há alterações fibróticas. Imunossupressores podem ser usados nos casos mais graves ou quando existe refratariedade à corticoterapia, muito embora não haja um corpo suficiente de estudos que fundamentem essa recomendação[3-5,8]. Habitualmente, utiliza-se prednisona na dose de 1 mg/kg/dia com redução progressiva após 30 a 60 dias, e o tratamento completo dura em torno de 6 meses. Nos casos graves com insuficiência respiratória pode ser usada pulsoterapia com 1 g de metilprednisolona por dia durante 3 dias. Deve-se sempre lembrar que pacientes com previsão de uso de corticosteroide por mais de 90 dias devem ser submetidos a reposição de cálcio e vitamina D, por meio de dieta ou suplementos. Nas situações em que a droga causadora da lesão pulmonar necessite ser mantida, pode-se tentar uso prolongado de baixas doses do corticosteroide[17,18].

É importante ressaltar que algumas drogas, como penicilamina e bleomicina, apresentam resposta irregular ao corticosteroide[19]. Em relação à toxicidade por amiodarona, o corticosteroide deve ser mantido por 6 a 12 meses, em razão da longa biopersistência (relacionada à sua lipofilia) e meia-vida prolongada da droga (45 dias), o que explica a observação de eventual progressão da lesão pulmonar mesmo após suspensão da droga.

Agentes não antineoplásicos

A seguir, são descritos os agentes não citotóxicos mais frequentemente relacionados à toxicidade pulmonar.

Amiodarona

A amiodarona é um dos antiarrítmicos mais utilizados, pertencendo à classe III, e caracteriza-se por ser altamente lipofílica. Tanto ela quanto seu metabólito, a desetilamiodarona, depositam-se em diferentes órgãos, entre eles o pulmão. Por essa característica, necessita-se geralmente de doses iniciais elevadas para que haja impregnação. Por outro lado, pela sua longa meia-vida, de 58 dias, seus efeitos mantêm-se por muito tempo após sua suspensão[20]. No pulmão, interfere no processamento de fosfolípides endógenos, que se acumulam no órgão[17,21].

Como a maioria das drogas relacionadas ao desenvolvimento de pneumonite, diferentes formas de apresentação clínica foram descritas (agudas ou crônicas). Massas e nódulos pulmonares, mimetizando neoplasia maligna, já foram descritos e indicam acúmulo focal de amiodarona dentro de pneumócitos tipo II no parênquima pulmonar. A tomografia pode sugerir o diagnóstico, pois, como a droga é rica em iodo, caracteristicamente observa-se uma lesão hiperdensa[22,23].

A pneumonite intersticial crônica associada à amiodarona normalmente manifesta-se alguns meses até vários anos após início do tratamento (geralmente nos 2 primeiros anos), com prevalência de 1 a 15% da população tratada, sendo mais frequente no sexo masculino[17,21]. Quanto maior o tempo e a dose de utilização, maior o risco de toxicidade[17,18,21]. Outros fatores de risco são idade avançada, presença de doença pulmonar estrutural e utilização concomitante de oxigênio. O quadro é em geral insidioso, com tosse e dispneia, podendo haver febre e dor pleurítica. A apresentação tomográfica é variável, observando-se áreas em vidro fosco, opacidades intralobulares, consolidações, espessamento dos septos interlobulares, nódulos ou massas, de predomínio periférico. Os infiltrados pulmonares, assim como no baço e no fígado, podem apresentar aumento da densidade em exames de imagem, reforçando o diagnóstico. Raramente pode evoluir para fibrose pulmonar.

Outra apresentação bastante conhecida da lesão pulmonar pela amiodarona é a BOOP. O quadro clínico é comumente agudo, podendo haver tosse, dispneia, dor pleurítica e febre[17,18]. Na radiografia e na tomografia de tórax observam-se classicamente as consolidações bilaterais, assimétricas e migratórias[17].

É interessante notar que o excesso de administração de oxigênio em usuários de amiodarona parece ser um dos fatores associados ao maior risco de DAD e SDRA em pós-operatório de cirurgia cardíaca ou pulmonar, por um possível disparo da cascata inflamatória pelas espécies reativas ao oxigênio[17,21,24].

O diagnóstico é clínico, devendo-se afastar principalmente edema pulmonar cardiogênico, infecções e colagenoses. Exames mais invasivos, como lavado broncoalveolar ou biópsia transbrônquica podem auxiliar no diagnóstico, com os achados de macrófagos "espumosos" (também denominados macrófagos "gordurosos", pela presença de inclusões lipídicas no citoplasma) e corpúsculos lamelares (identificados apenas na microscopia eletrônica), que indicam exposição crônica à droga, mas que não são patognomônicos de doença. Na ausência desses achados, a hipótese de pneumonite por amiodarona está praticamente descartada[17,18].

A avaliação histopatológica está indicada quando houver dúvida diagnóstica, quando a amiodarona não puder ser suspensa e quando não houver melhora após 60 dias do início do tratamento[17]. Podem-se evidenciar macrófagos gordurosos no interior de alvéolos e em septos interlobulares, além de padrões variados de resposta inflamatória e reparativa, como BOOP, DAD e fibrose pulmonar[17,18].

Nitrofurantoína

É um antibiótico usado profilaticamente ou no tratamento de infecções de repetição do trato urinário, cuja

toxicidade pulmonar é pouco frequente, mas bem descrita. O quadro agudo é mais frequente, caracteriza-se como uma pneumonia eosinofílica ou BOOP e ocorre em até 2 semanas após o início do tratamento. Observam-se febre, tosse, dispneia e, em alguns casos, eosinofilia periférica e *rash* cutâneo. Na tomografia, notam-se opacidades alveolares focais e bilaterais[1,15,25]. Na forma crônica, as manifestações são mais insidiosas, predominando tosse e dispneia progressivas, com início geralmente 1 a 6 meses após o começo do tratamento. A alteração predominante é o padrão NSIP, embora as consolidações periféricas bibasais sejam características[1].

Antiagregantes, anticoagulantes e trombolíticos

Drogas muito utilizadas na profilaxia ou no tratamento de estados isquêmicos, pró-trombóticos ou emboligênicos, entre outros, estão associadas a um aumento do risco de sangramento em geral. A lista de medicações que podem causar hemoptise é imensa: antiagregantes plaquetários (ácido acetilsalicílico, clopidogrel, ticlopidina, inibidores da glicoproteína IIb/IIIa), anticoagulantes parenterais (heparina não fracionada, heparinas de baixo peso molecular, fondaparina), anticoagulantes orais (varfarina, rivaroxabana, dabigatrana, apixabana) e trombolíticos (uroquinase, estreptoquinase, alteplase). Clinicamente, os pacientes também podem apresentar dispneia e tosse de início recente[26-30].

O quadro mais grave é a hemorragia alveolar, em que observa-se a tríade de anemia ou queda de 2 g/dL da hemoglobina, opacidades alveolares bilaterais à radiografia de tórax e hemoptise. Felizmente, a hemorragia alveolar é muito rara, e os pacientes que a apresentam normalmente têm mais de uma condição predisponente à quebra da barreira alveolocapilar, como insuficiência cardíaca, pneumonia ou uso combinado de drogas que potencializem o efeito anticoagulante[27,28]. A TC de tórax mostra consolidações ou opacidades em vidro fosco centrolobular difusas, bilaterais e de predomínio central. A broncoscopia pode fechar o diagnóstico, principalmente quando o paciente não apresenta hemoptise, pois caracteristicamente o lavado broncoalveolar fica cada vez mais hemorrágico em coletas sequenciais. Análise histopatológica evidencia arquitetura pulmonar preservada, hemácias em espaços alveolares e, mais tardiamente, macrófagos ricos em hemossiderina[28].

O tratamento varia de acordo com a gravidade da apresentação e a droga causadora. Nas apresentações mais leves, normalmente é suficiente a suspensão da medicação, mas quando a hemorragia alveolar se instala, a condição de urgência ou emergência pode exigir a administração de antídotos, fatores da cascata de coagulação ou hemoderivados, e até tratamento de suporte intensivo com ventilação mecânica invasiva e estratégias ventilatórias protetoras.

Sulfassalazina e mesalazina

São drogas utilizadas no tratamento de controle e manutenção de doenças inflamatórias intestinais e da artrite reumatoide, raramente sendo responsáveis pela indução de pneumonite. Portanto, o diagnóstico de pneumonite por essas drogas só deve ser suspeitado quando afastadas outras causas, principalmente acometimento pulmonar pela doença de base. A lesão pulmonar induzida por essas drogas manifesta-se sobretudo como uma pneumonia eosinofílica, com dispneia, febre e tosse. À tomografia computadorizada (TC) de tórax observam-se opacidades em vidro fosco e consolidações sem região preferencial[31,32]. No lavado broncoalveolar pode-se observar aumento da proporção de eosinófilos, caracteristicamente acima de 25%[31].

D-Penicilamina

Ainda muito utilizada no tratamento da doença de Wilson, já foi bastante utilizada na artrite reumatoide, mas caiu em desuso após os novos tratamentos com biológicos. Apesar de a bronquiolite ter sido durante muito tempo o acometimento pulmonar mais reconhecido da D-penicilamina, esse tipo de lesão é comum na doença pulmonar reumatoide e ausente na doença de Wilson, de tal forma que a bronquiolite não parece estar associada ao uso da D-penicilamina[33,34]. Atualmente, considera-se que a doença pulmonar por essa droga é muito rara e, quando acontece, acomete sobretudo o interstício[35].

Minociclina

A tetraciclina semissintética, usada no tratamento da acne, é outra droga associada ao desenvolvimento de pneumonia eosinofílica aguda. Os achados tomográficos são semelhantes a outras lesões induzidas por drogas, com consolidações e opacidades em vidro fosco focais. Mais uma vez, o lavado broncoalveolar é de grande importância no diagnóstico, observando-se aumento na proporção de eosinófilos. Pode haver eosinofilia periférica[15].

Estatinas

Medicações muito utilizadas em cardiologia e efetivas no tratamento da hipercolesterolemia possuem efeitos anti-inflamatórios e promovem redução dos eventos cardiovasculares. Miopatia e hepatite medicamentosa são seus principais efeitos adversos, com poucos relatos de pneumonites, a maioria destas sem nexo causal definitivo[36].

O quadro clínico é monótono, com tosse e dispneia, iniciados após a introdução da droga. Os padrões histológicos mais frequentes são pneumonite de hipersensibilidade (PH), NSIP e DAD[36].

Interferon (IFN)

IFN-alfa, IFN-beta e INF-gama são utilizadas no tratamento de diversas entidades, como leucemia mieloide crônica, melanoma, mieloma, hepatite crônica pelo vírus C, carcinoma de células renais e esclerose múltipla, entre outras[37]. Granulomas não caseosos, indistinguíveis dos encontrados na sarcoidose, foram observados em tecidos

pulmonar, hepático, cutâneo, cardíaco e do sistema nervoso central de pacientes submetidos a tratamento com IFN-alfa e IFN-beta[8,9,38]. Como reduzem a ativação dos linfócitos TH_2, com maior estimulação de linfócitos TH_1, uma resposta granulomatosa exagerada pode ser observada[38]. Radiologicamente, a sarcoidose induzida pela IFN tem padrão semelhante àquela não induzida por medicação, com linfonodomegalia hilar e mediastinal, e micronódulos peribroncovasculares e subpleurais[8].

Há outros possíveis acometimentos pulmonares associados ao uso de IFN, como a doença intersticial pulmonar e a BOOP. Especificamente, a INF-alfa está associada ao desenvolvimento de broncoespasmo grave em pacientes com antecedente de asma, e a INF-gama à ocorrência de pneumonia intersticial aguda grave em pacientes com fibrose pulmonar idiopática[37,39].

Terapias anti-TNF-alfa

Doenças pulmonares deflagradas pelos agentes contra o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) estão sendo cada vez mais relatadas. O TNF-alfa tem atividades tanto pró quanto antifibróticas. Além disso, há a possibilidade de as drogas anti-TNF-alfa potencializarem a toxicidade pulmonar do metotrexato, por um aumento da liberação local de enzimas proteolíticas[10]. As principais drogas dessa classe são o infliximabe, o etanercepte e o adalimumabe. Diferentes acometimentos foram descritos, como pneumonia intersticial, formação de granulomas sarcoídicos e vasculites[40]. Ainda há poucos estudos, de forma que a evolução ainda é incerta, com mortalidade observada de até 29%. Os casos mais graves normalmente acontecem em idosos, com doença intersticial prévia, usuários de outras terapias imunossupressoras e naquelas cuja doença manifestou-se mais tardiamente[41].

Agentes antineoplásicos

São as drogas que mais determinam lesão pulmonar, ocorrendo em até 10% dos pacientes em quimioterapia, e vários fatores podem aumentar o risco de toxicidade, como radioterapia prévia ou concomitante, uso de múltiplas drogas potencialmente causadoras de lesão pulmonar, suplementação de oxigênio, presença de doença pulmonar estrutural e idade avançada[8,15]. A lesão pulmonar secundária pode ou não ter relação com a dose utilizada ou a duração do tratamento[9]. Com o rápido desenvolvimento de novos fármacos antineoplásicos de diferentes classes e mecanismos de ação, torna-se diariamente mais extenso o rol de medicamentos já descritos como causadores de toxicidade pulmonar. Serão citados a seguir alguns de maior destaque, seja pela grande incidência de eventos adversos pulmonares, seja pela gravidade dessas manifestações. Por fim, dado o crescente interesse sobre agentes antineoplásicos não citotóxicos (drogas dirigidas para alvos moleculares específicos), que vêm se demonstrando como tratamentos promissores para diversas neoplasias, citaremos também algumas descrições de toxicidade pulmonar dessas drogas para efeito ilustrativo.

Antibióticos

Bleomicina

Trata-se de um antibiótico com ação quimioterápica, utilizado principalmente no tratamento dos tumores de células germinativas e do linfoma de Hodgkin[1,6,42]. Pode ser administrada pelas vias intramuscular, subcutânea e endovenosa, com eliminação predominantemente renal. Sua citotoxicidade é determinada pela formação de radicais livres. Em função da menor atividade da enzima bleomicina-hidrolase na pele e no pulmão, esses são os locais mais relacionados à toxicidade por esse agente[42].

Pneumonite intersticial induzida por bleomicina (PIB) é a forma de toxicidade pulmonar mais frequente associada ao uso desse quimioterápico, com prevalência média de 10% (podendo atingir 20 a 46% em estudos com diagnóstico por métodos mais sensíveis ou com protocolos de doses elevadas), evoluindo para formas graves de evolução letal em 1 a 4% dos pacientes[6,42,43]. DAD, NSIP e BOOP são outros padrões histológicos observados, com progressão mais rápida que a PIB[1,42]. Na BOOP, é comum a observação de nódulos subpleurais de 5 a 30 mm, predominando em bases[1,8].

Os fatores de risco que predispõem à PIB são dose cumulativa (principalmente quando acima de 400 mg), idade avançada, tabagismo, insuficiência renal, associação com radioterapia e administração de oxigênio concomitante[6,8,9,42]. A infusão contínua é menos tóxica que a infusão em *bolus*[8,42].

A PIB tem evolução insidiosa, podendo ocorrer até 2 anos após a suspensão da droga[6,42]. Pode haver dispneia progressiva aos esforços, tosse seca e febre, além de crepitações em bases[42].

O padrão radiológico é variável. Na radiografia de tórax, podem-se identificar redução dos volumes pulmonares e opacidades subpleurais predominando em bases, às vezes com consolidações e faveolamento[8,42]. Opacidades lineares, áreas em vidro fosco e faveolamento, bronquiectasias de tração e nódulos subpleurais, com predomínio em bases, são as alterações mais comuns na TC de tórax[42].

Mitomicina C

De uso atual menos frequente, esse antineoplásico já foi bastante utilizado no manejo de tumores de bexiga, carcinomas pulmonares de células não pequenas, neoplasias de mama e carcinomas do esôfago e canal anal. A incidência de pneumonite já foi descrita entre 8 e 39%. As apresentações clínicas, radiológicas e histológicas assemelham-se às de outros agentes alquilantes, havendo todavia certa heterogeneidade quanto à precedência do declínio na capacidade de difusão do monóxido de carbono em relação à instalação dos sintomas. Descrevem-se respostas clínicas bastante satisfatórias com a suspensão da droga e o tratamento com corticosteroides.

Um diagnóstico diferencial para a toxicidade pulmonar por droga em pacientes expostos à mitomicina C é desenvolvimento de anemia hemolítica microangiopática, que pode cursar com insuficiência renal e edema pulmonar não cardiogênico[37].

Alquilantes

Ciclofosfamida

Agente alquilante utilizado no tratamento de doenças neoplásicas, como leucemias e linfomas, e não neoplásicas, como granulomatose com poliangeíte e doenças do colágeno[1,44,45]. As principais manifestações pulmonares associadas são pneumonite aguda e fibrose pulmonar progressiva (mais rara), que não apresentam relação com dose ou duração do tratamento[44,45].

Na forma aguda, há progressão do quadro do primeiro ao sexto mês de tratamento, evidenciando-se áreas de vidro fosco e consolidações na TC de tórax, com aumento da proporção de linfócitos no lavado broncoalveolar. Os principais padrões histológicos são DAD, NSIP e BOOP[1,8,44,45]. Há resolução completa do quadro após suspensão da medicação na maioria dos casos, raramente com necessidade de corticosteroide[1,8].

Na apresentação crônica, geralmente após 6 meses de tratamento, as alterações tomográficas são opacidades reticulares, bronquiolectasias de tração e faveolamento, sendo pneumonia intersticial usual (PIU) o padrão mais comum à histologia[1,8,44,45]. Essa forma geralmente é pouco reversível, mesmo após tratamento com corticosteroide[1,8].

Clorambucila

Agente alquilante utilizado no tratamento da leucemia linfocítica crônica e de linfomas de baixo grau, sendo raro o acometimento pulmonar secundário à droga. Pneumopatia intersticial crônica, geralmente com padrão histológico de PINE, é a principal forma de apresentação, iniciando-se 6 meses ou mais após início da droga[8,46]. A radiografia de tórax demonstra opacidades reticulares difusas e na TC de tórax pode ser evidenciada ainda a presença de opacidades micronodulares difusas[46].

Antimetabólicos/antifolatos

Metotrexato e pemetrexato

O metotrexato (MTX), antagonista do ácido fólico com efeito inibidor sobre a enzima di-hidrofolato redutase, utilizado no tratamento da psoríase, artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal e cirrose biliar primária, atua inibindo a proliferação celular por meio da indução da deficiência intracelular de coenzimas do folato[47,48]. A lesão pulmonar secundária ocorre em 3 a 5% dos usuários e o mecanismo proposto é uma reação de hipersensibilidade, sem relação com dose ou duração do tratamento. A principal manifestação associada é a PH, podendo ocorrer também BOOP, PINE, pneumonia intersticial descamativa (PID) e edema pulmonar não cardiogênico. Progressão para fibrose pulmonar ocorre em até 10% dos casos[48,49].

Na maioria das vezes, o quadro clínico tem evolução subaguda, geralmente no primeiro ano de tratamento, com dispneia, febre e eosinofilia, podendo evoluir com insuficiência respiratória. Do ponto de vista tomográfico, os achados mais frequentes são opacidades em vidro fosco localizadas ou difusas e mais raramente consolidações, opacidades reticulares, bronquiolectasias de tração e nódulos centrolobulares[31,32,50].

O lavado broncoalveolar, em que se identifica aumento proporcional de linfócitos com predomínio de linfócitos CD4 (e aumento da relação CD4/CD8, diferentemente das outras formas de PH), e a biópsia auxiliam na confirmação diagnóstica, mas não são sempre necessários. Na avaliação histológica, granulomas mal formados são os achados mais frequentes, podendo haver infiltração eosinofílica[51].

O pemetrexato, um antifolato multialvo com efeito inibitório principalmente sobre a timidilato sintase e di-hidrofolato redutase é uma droga antineoplásica aprovada para uso em mesotelioma maligno de pleura e carcinoma pulmonar de células não pequenas. Embora tenha mecanismos de ação um pouco semelhantes ao dos metotrexato, foi muito raramente relacionado a toxicidades pulmonares, que até o momento são apontadas apenas em relatos de casos. As apresentações descritas foram DAD e NSIP, de início precoce (cerca de 3 semanas após o início da exposição à droga)[52,53].

Análogos nucleosídeos

Gencitabina

A gencitabina é um análogo pirimidínico utilizado no tratamento de carcinomas pulmonares de células não pequenas, adenocarcinomas de mama, pâncreas, trato biliar e de ovário[7,55]. O mecanismo de toxicidade pulmonar induzido pela droga é o edema pulmonar não cardiogênico secundário ao aumento da permeabilidade capilar por lesão das células endoteliais dos capilares pulmonares, podendo determinar hemorragia, edema alveolar e formação de membrana hialina[4,55,56]. A incidência de manifestações pulmonares é descrita entre 5 e 10% dos pacientes expostos[37], tornando-se mais frequente principalmente quando há associação com bleomicina ou taxanos[52]. Outras apresentações clínicas descritas são broncoespasmo e dispneia transitória, que normalmente cursam de forma autolimitada.

Os sintomas geralmente se iniciam durante ou horas após a administração da droga, caracterizando-se por febre, tosse, dispneia e fadiga, variando desde quadros leves até SDRA[7,55,57]. As alterações mais comuns na TC de tórax são opacidades em vidro fosco difusas e bilaterais e, menos frequentemente, espessamento dos septos interlobulares e opacidades reticulares[8,54,55,57]. Os padrões histológicos mais frequentemente identificados são NSIP e DAD, e raramente hemorragia alveolar. Pode haver derrame pleural e evolução para fibrose[4].

Citarabina

Utilizada na remissão da leucemia mieloide aguda e no preparo do transplante de células hematopoiéticas,

pode determinar edema pulmonar não cardiogênico, principalmente quando utilizada em doses mais altas, com múltiplas opacidades alveolares em exames radiológicos. Na maioria das vezes, a evolução clínica é favorável[58]. Outra lesão pulmonar descrita foi PH, com micronódulos centrolobulares bilaterais e difusamente distribuídos na TC de tórax[59].

Fludarabina

Utilizada no tratamento da leucemia linfocítica crônica e do linfoma não Hodgkin de baixo grau, com toxicidade pulmonar descrita em até 8,6% dos casos, na maioria das vezes na primeira ou segunda semana após o primeiro ou segundo ciclo, variando desde quadros assintomáticos até franca insuficiência respiratória aguda. Pode haver febre. Radiologicamente, observam-se opacidades reticulares ou em vidro fosco, e consolidações, de distribuição difusa. Os padrões histológicos descritos são DAD, BOOP e até mesmo achados compatíveis com PH[60].

Inibidores da topoisomerase I

Irinotecano

Utilizado principalmente no tratamento do câncer de cólon e estômago, e eventualmente como agente de segunda linha no câncer de pulmão. Em até 16% dos pacientes tratados pode determinar pneumonite aguda, com febre, dispneia e tosse, com padrão de vidro fosco e reticulado difuso em exames de imagem, podendo evoluir com insuficiência respiratória grave em 10% dos casos. Interessante fato é a ocorrência da reação pulmonar em torno do terceiro ciclo da droga[56,61].

Inibidores da topoisomerase II

Etoposido (VP-16)

Droga utilizada no tratamento do câncer de pulmão de pequenas células e não pequenas células, e em neoplasias hematológicas, havendo relatos isolados de associação à lesão pulmonar aguda, com opacidades em vidro fosco e consolidações difusamente distribuídas na TC de tórax, com padrão de DAD na avaliação histopatológica[7,8,62,63].

Nitrosaminas

Carmustina (1,3-bis[2-cloroetil]-1-nitrosureia, BCNU)

A carmustina é um agente alquilante prescrito historicamente no tratamento de diversas neoplasias sólidas e hematológicas. Numerosos estudos em gliomas malignos, neoplasias de mama, linfomas e condicionamento pré-transplante autólogo de medula óssea estabeleceram uma forte correlação entre a carmustina (BCNU) e o desenvolvimento de toxicidade pulmonar dose-dependente[64,65].

A incidência de complicações pulmonares é descrita classicamente entre 15 e 40%, mas pode ultrapassar 50% quando as doses prescritas são superiores a 1.400 mg/m^2. Fatores de risco identificados são: dose de BCNU, número de ciclos, presença de doença pulmonar subjacente, tabagismo, exposição anterior ou concomitante à bleomicina e radioterapia torácica[66]. O desenvolvimento da toxicidade pulmonar é frequentemente tardio, podendo iniciar-se meses a anos após o término do tratamento. Os achados radiológicos são variados, mas chama a atenção a ocorrência frequente de opacidades reticulares de predomínio apical ao RX e à tomografia. Os padrões histopatológicos podem variar a depender do momento de evolução da doença pulmonar provocada pela carmustina. São descritos padrões NSIP e DAD nas manifestações agudas e fibrose intersticial nas evoluções mais tardias. Há evidência de benefício do uso de corticosteroide quando da apresentação inicial dos sintomas[67].

Taxanos

Docetaxel e paclitaxel

Drogas utilizadas no tratamento de neoplasias pulmonares, de cabeça e pescoço, de mama, de ovário e do melanoma, podem determinar toxicidade pulmonar principalmente quando utilizadas em altas doses, com incidência variando entre 1 e 4%. O mecanismo envolvido é uma reação de hipersensibilidade pulmonar em até 2 semanas após a administração, com opacidades transitórias em exames radiológicos (padrão em vidro fosco e/ou consolidações alveolares). Pode haver infiltrado reticular localizado ou difuso[4,68,69]. O risco aumenta quando associado à radioterapia e também quando se administra gencitabina concomitantemente[70]. Pode-se identificar aumento da proporção de linfócitos no lavado broncoalveolar. Os padrões histológicos mais frequentes são NSIP, DAD e BOOP[4].

Inibidores da tirosina-cinase

Gefitinibe, erlotinibe, afatinibe e icotinibe

Inibidores da fração intracelular tirosina quinase dos receptores do fator de crescimento epidérmico (EGFR). Esse grupo de fármacos é principalmente utilizado no tratamento dos carcinomas pulmonares de células não pequenas e, sobretudo, nos adenocarcinomas de pulmão com mutações ativadoras do EGFR, com incidência de acometimento intersticial secundário ao uso da droga em torno de 1 a 3,5%[15,70-72]. O quadro mais frequente é a pneumonite aguda, geralmente nos 3 primeiros meses de tratamento, sendo áreas de vidro fosco bilaterais o padrão tomográfico predominante, podendo haver ainda consolidações alveolares e bronquiectasias de tração. DAD e BOOP são os padrões histopatológicos mais observados[4,15,73]. Os fatores de risco mais reconhecidamente relacionados ao desenvolvimento de toxicidade pulmonar a esse grupo de drogas são o antecedente de tabagismo, a presença de pneumopatia intersticial preexistente e gênero masculino[74]. Apesar de pouco incidente, a pneumonite por esse grupo de drogas costuma ter evolução desfavorável, frequentemente fatal.

Especificamente em relação ao icotinibe e afatinibe, de desenvolvimento mais recente e ainda menos exten-

samente avaliadas, as descrições de complicações pulmonares ainda são na forma de relatos de casos esporádicos, demonstrando, de forma similar ao gefitinibe e erlotinibe, a baixa incidência e a alta letalidade[75-77].

Imatinibe, dasatinibe e nilotinibe

O imatinibe (e mais recentemente o dasatinibe e o nilotinibe) representa um grupo de fármacos direcionados à tirosina quinase do gene de fusão BCR-ABL (cromossomo Philadelphia), originalmente utilizado no tratamento da leucemia mieloide crônica, mas atualmente também aprovado para leucemias linfoblásticas cromossomo Philadelphia positivas e tumores estromais do aparelho digestivo. A principal complicação pulmonar secundária a essa classe de drogas é uma síndrome de retenção hídrica, com derrame pleural e edema de membros inferiores e periorbitário[4]. Pode ainda determinar pneumonite entre 10 e 280 dias após sua administração, com febre, eosinofilia, dispneia, além de áreas de vidro fosco e consolidações alveolares na TC de tórax[56].

Crizotinibe

Os inibidores de tirosina quinase direcionados aos pacientes com rearranjos do gene da quinase do linfoma anaplásico (ALK), alteração cromossômica presente em cerca de 3 a 5% dos pacientes com carcinomas pulmonares de células não pequenas (sobretudo adenocarcinomas), representam um grupo de drogas ativas sobre diversas vias ativadoras de sinalização intracelular quinase-dependentes, como ALK, MET e ROS1. Os estudos até então publicados mencionam a ocorrência de pneumonite em cerca de 1 a 2,5% dos pacientes, com início da apresentação geralmente nos primeiros 2 meses de exposição à droga. O padrão radiológico mais descrito é de opacidades difusas em vidro despolido e consolidações, e o achado histopatológico relatado é de dano alveolar difuso (DAD)[78-80].

Até o presente momento, não há descrição de toxicidade pulmonar ao ceritinibe, segunda geração de inibidores do ALK.

Anticorpos monoclonais

Anti-CD20: rituximabe

Anticorpo monoclonal anti-CD20 utilizado no tratamento de linfomas não Hodgkin com receptores CD20 positivo[4,65]. Pode determinar pneumonite intersticial associada à liberação de citocinas (sobretudo fator de necrose tumoral, gamainterferona, interleucinas 6 e 8) a partir da lise dos linfócitos B, com ativação do complemento, geralmente após repetidas exposições à droga[4]. Os sintomas mais frequentes são dispneia, febre e tosse, sendo áreas em vidro fosco e consolidações alveolares bilaterais os padrões predominantes na TC de tórax. Pode promover hemorragia alveolar, SDRA e BOOP[4,81].

Anti-VEGF: bevacizumabe

Anticorpo monoclonal contra o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que atua bloqueando a ligação desse a seus receptores, sendo indicado no tratamento de várias neoplasias (p. ex., de pulmão e de colon[4,56]. Pode determinar hemoptise e hemorragia alveolar, inclusive com insuficiência respiratória aguda. Aumenta também o risco de tromboembolismo pulmonar[56].

Anti-EGFR: cetuximabe

O cetuximabe, anticorpo monoclonal direcionado ao receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), prescrito para adenocarcinoma colorretal, carcinomas epidermoides da cabeça e pescoço e carcinomas pulmonares de células não pequenas, pode desencadear toxicidade pulmonar em cerca de 0,5% a 1,1% dos pacientes. Os raros casos descritos apresentaram-se mais frequentemente nos primeiros 2 meses do tratamento. As os padrões histopatológicos descritos são BOOP e DAD[82-85].

Inibidores da mTOR

Sirolimus (rapamicina)

Utilizado mais frequentemente como agente imunossupressor após transplantes (p. ex. renal, pulmonar e cardíaco) como alternativa aos inibidores de calcineurina, atua inibindo a enzima mTOR (alvo da rapamicina), apresentando propriedades antiproliferativas. Pode determinar toxicidade pulmonar em até 5% dos casos, geralmente algumas semanas após exposição à droga. O quadro clínico varia desde quadros leves até SDRA, muitas vezes com febre[86-88]. Os padrões tomográficos mais encontrados são opacidades em vidro fosco e consolidações alveolares, com predomínio em lobos inferiores[87-88]. Pode-se identificar aumento da proporção de linfócitos e/ou eosinófilos no lavado broncoalveolar. Os padrões histológicos descritos mais frequentemente são BOOP e granulomas não necrotizantes. Pode haver hemorragia alveolar[88].

Considerações finais

A toxicidade pulmonar induzida por drogas é bastante frequente e de difícil diagnóstico, sendo imprescindível excluir sobretudo infecções, progressão de neoplasia, acometimento pulmonar relacionado à doença de base, linfangite carcinomatosa, congestão pulmonar e hemorragia alveolar. Além disso, é fundamental conhecer as principais medicações potencialmente envolvidas, estabelecendo-se o diagnóstico precocemente, pois a evolução pode ser progressiva e fatal.

O diagnóstico é baseado na combinação de alterações clínicas, laboratoriais, radiológicas e histopatológicas sugestivas, associado ao histórico de utilização de medicação potencialmente causadora de lesão pulmonar, com dose e relação temporal compatíveis com o quadro em questão.

Suspensão da medicação em questão, ou eventualmente redução da dose, é a principal conduta, devendo-se associar corticosteroide em casos selecionados.

Um painel de especialistas liderado pelo pesquisador Philippe Camus mantém uma página na internet com in-

formações atualizadas acerca de drogas associadas à toxicidade pulmonar no endereço <http://www.pneumotox.com>.

Referências bibliográficas

1. Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, Sporn TA, Goodman PC. Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc. 2000;20(5):1245-59.
2. Foucher P, Biour M, Blayac JP, Godard P, Sgro C, Kuhn M, et al. Drugs that may injure the respiratory system. Eur Respir J. 1997;10(2):265-79.
3. Camus P. Respiratory disease induced by drugs. Eur Respir J. 1997;10(2):260-4.
4. Dimopoulou I, Bamias A, Lyberopoulos P, Dimopoulos MA. Pulmonary toxicity from novel antineoplastic agents. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. 2006;17(3):372-9.
5. Camus P, Fanton A, Bonniaud P, Camus C, Foucher P. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. Respir Int Rev Thorac Dis. 2004;71(4):301-26.
6. Carver JR, Shapiro CL, Ng A, Jacobs L, Schwartz C, Virgo KS, et al. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2007;25(25).
7. Flieder DB, Travis WD. Pathologic characteristics of drug-induced lung disease. Clin Chest Med. 2004;25(1).
8. Camus P, Costabel U. Drug-induced respiratory disease in patients with hematological diseases. Semin Respir Crit Care Med. 2005;26(5):458-81.
9. Camus PH, Foucher P, Bonniaud PH, Ask K. Drug-induced infiltrative lung disease. Eur Respir J Suppl. 2001;32.
10. Matsuno O. Drug-induced interstitial lung disease: mechanisms and best diagnostic approaches. Respir Res. 2012;13(1):39.
11. Pietra GG. Pathologic mechanisms of drug-induced lung disorders. J Thorac Imaging. 1991;6(1):1-7.
12. Sakai M, Kubota T, Ohnishi H, Yokoyama A. A novel lung injury animal model using KL-6-measurable human MUC1-expressing mice. Biochem Biophys Res Commun. 2013;432(3):460-5.
13. Xu L, Yang D, Zhu S, Gu J, Ding F, Bian W, et al. Bleomycin-induced pulmonary fibrosis is attenuated by an antibody against KL-6. Exp Lung Res. 2013;39(6):241-8.
14. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: a literature review. Am J Med. 2011;124(7):588-97.
15. Camus P, Kudoh S, Ebina M. Interstitial lung disease associated with drug therapy. Br J Cancer. 2004;91(Suppl 2).
16. Dias OM, Pereira DAS, Baldi BG, Costa AN, Athanazio RA, Kairalla RA, et al. Adalimumab-induced acute interstitial lung disease in a patient with rheumatoid arthritis. J Bras Pneumol. 2014;40(1):77-81.
17. Camus P, Martin WJ, Rosenow EC. Amiodarone pulmonary toxicity. Clin Chest Med. 2004;25(1).
18. Martin WJ, Rosenow EC. Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and pathogenesis (Part I). Chest. 1988;93(5):1067-75.
19. Van de Laar MA, Westermann CJ, Wagenaar SS, Dinant HJ. Beneficial effect of intravenous cyclophosphamide and oral prednisone. Arthritis Rheum. 1985; 28(1):93-7.
20. Siddoway LA. Amiodarone: guidelines for use and monitoring. Am Fam Physician 2003;68(11):2189-96.
21. Ott MC, Khoor A, Leventhal JP, Paterick TE, Burger CD. Pulmonary toxicity in patients receiving low-dose amiodarone. Chest. 2003;123(2):646-51.
22. Azzam I, Tov N, Elias N, Naschitz JE. Amiodarone toxicity presenting as pulmonary mass and peripheral neuropathy: the continuing diagnostic challenge. Postgrad Med J. 2006;82(963):73-5.
23. Jarand J, Lee A, Leigh R. Amiodaronoma: an unusual form of amiodarone-induced pulmonary toxicity. CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can. 2007; 176(10):1411-3.
24. Papiris SA, Triantafillidou C, Kolilekas L, Markoulaki D, Manali ED. Amiodarone: review of pulmonary effects and toxicity. Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp. 2010;33(7):539-58.
25. Cameron RJ, Kolbe J, Wilsher ML, Lambie N. Bronchiolitis obliterans organising pneumonia associated with the use of nitrofurantoin. Thorax. 2000;55(3):249-51.
26. Ikeda M, Tanaka H, Sadamatsu K. Diffuse alveolar hemorrhage as a complication of dual antiplatelet therapy for acute coronary syndrome. Cardiovasc Revascularization Med Mol Interv. 2011;12(6):407-11.
27. De Prost N, Parrot A, Cuquemelle E, Picard C, Antoine M, Fleury-Feith J, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: etiologies and prognosis revisited. Respir Med. 2012;106(7):1021-32.
28. Schwarz MI, Fontenot AP. Drug-induced diffuse alveolar hemorrhage syndromes and vasculitis. Clin Chest Med. 2004;25(1):133-40.
29. Yokoi K, Isoda K, Kimura T, Adachi T. Diffuse alveolar hemorrhage associated with dabigatran. Intern Med Tokyo Jpn. 2012;51(18):2667-8.
30. Wong A, Koutsogiannis Z, Greene SL. Pulmonary haemorrhage from therapeutic rivaroxaban use: chest radiograph consolidation is not always infection! Emerg Med Australas EMA. 2014;26(3):318-9.
31. Parry SD, Barbatzas C, Peel ET, Barton JR. Sulphasalazine and lung toxicity. Eur Respir J. 2002;19(4):756–64.
32. Nanayakkara PWB, de Jong E, Postmus PE. Bilateral pulmonary infiltrates in a patient with ulcerative colitis receiving mesalazine. Eur J Intern Med. 2004;15(7).
33. White ES, Tazelaar HD, Lynch JP 3rd. Bronchiolar complications of connective tissue diseases. Semin Respir Crit Care Med. 2003;24(5):543-66.
34. Barker AF, Bergeron A, Rom WN, Hertz MI. Obliterative bronchiolitis. N Engl J Med. 2014;370(19):1820-8.
35. Shettar SP, Chattopadhyay C, Wolstenholme RJ, Swinson DR. Diffuse alveolitis on a small dose of penicillamine. Br J Rheumatol. 1984;23(3):220-4.
36. Fernandez AB, Karas RH, Alsheikh-Ali AA, Thompson PD. Statins and interstitial lung disease: a systematic review of the literature and of food and drug administration adverse event reports. Chest. 2008;134(4):824-30.
37. Limper AH. Chemotherapy-induced lung disease. Clin Chest Med. 2004;25(1):53-64.
38. Marzouk K, Saleh S, Kannass M, Sharma OP. Interferon-induced granulomatous lung disease. Curr Opin Pulm Med 2004;10(5):435-40.
39. Carvalho CRR, Kairalla RA, Schettino GPP. Acute respiratory failure after interferon-gamma therapy in IPF. Am J Respir Crit Care Med. 2004;169(4):543-544; author reply 544.
40. Ramos-Casals M, Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Xaubet A, Bosch X, BIOGEAS Study Group. Pulmonary disorders induced by monoclonal antibodies in patients with rheumatologic autoimmune diseases. Am J Med. 2011;124(5):386-94.
41. Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, Pego-Reigosa JM, Retamozo S, Bove A, et al. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. Semin Arthritis Rheum. 2011;41(2):256-64.
42. Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. Chest. 2001;120(2):617-24.
43. Froudarakis M, Hatzimichael E, Kyriazopoulou L, Lagos K, Pappas P, Tzakos AG, et al. Revisiting bleomycin from pathophysiology to safe clinical use. Crit Rev Oncol Hematol. 2013;87(1):90-100.
44. Malik SW, Myers JL, DeRemee RA, Specks U. Lung toxicity associated with cyclophosphamide use. Two distinct patterns. Am J Respir Crit Care Med. 1996;154(6 Pt 1):1851-6.
45. Hamada K, Nagai S, Kitaichi M, Jin G, Shigematsu M, Nagao T, et al. Cyclophosphamide-induced late-onset lung disease. Intern Med Tokyo Jpn. 2003; 42(1):82-7.
46. Khong HT, McCarthy J. Chlorambucil-induced pulmonary disease: a case report and review of the literature. Ann Hematol. 1998;77(1-2):85-7.
47. Cronstein BN. Molecular therapeutics. Methotrexate and its mechanism of action. Arthritis Rheum. 1996;39(12):1951-60.
48. Arakawa H, Yamasaki M, Kurihara Y, Yamada H, Nakajima Y. Methotrexate-induced pulmonary injury: serial CT findings. J Thorac Imaging. 2003;18(4):231-6.
49. Hilliquin P, Renoux M, Perrot S, Puechal X, Menkes CJ. Occurrence of pulmonary complications during methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol. 1996;35(5):441-5.
50. Dawson JK, Graham DR, Desmond J, Fewins HE, Lynch MP. Investigation of the chronic pulmonary effects of low-dose oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study incorporating HRCT scanning and pulmonary function tests. Rheumatol Oxf Engl. 2002;41(3):262-7.
51. Barrera P, Laan RF, van Riel PL, Dekhuijzen PN, Boerbooms AM, van de Putte LB. Methotrexate-related pulmonary complications in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 1994;53(7):434-9.
52. Dhakal B, Singh V, Shrestha A, Rao A, Choong N. Pemetrexed induced pneumonitis. Clin Pract. 2011;1(4):e106.
53. Kim K, Song S, Lim K, Han S, Kim S, Cho JH. Interstitial pneumonitis after treatment with pemetrexed for non-small cell lung cancer. Cancer Res Treat. 2013; 45(1):74-77.)
54. Tamiya A, Endo M, Shukuya T, Igawa S, Tsuya A, Nakamura Y, et al. Features of gemcitabine-related severe pulmonary toxicity: patients with pancreatic or biliary tract cancer. Pancreas. 2009;38(7):838-40.
55. Barlesi F, Villani P, Doddoli C, Gimenez C, Kleisbauer J-P. Gemcitabine-induced severe pulmonary toxicity. Fundam Clin Pharmacol. 2004;18(1).
56. Vahid B, Marik PE. Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors. Chest. 2008;133(2):528-38.
57. Boiselle PM, Morrin MM, Huberman MS. Gemcitabine pulmonary toxicity: CT features. J Comput Assist Tomogr. 2000;24(6):977-80.
58. Forghieri F, Luppi M, Morselli M, Potenza L. Cytarabine-related lung infiltrates on high resolution computerized tomography: a possible complication with benign outcome in leukemic patients. Haematologica. 2007;92(9).
59. Chagnon K, Boissel N, Raffoux E, Dombret H, Tazi A, Bergeron A. A new pattern of cytosine-arabinoside-induced lung toxicity. Br J Haematol. 2009;147(5):771-4.
60. Helman DLJ, Byrd JC, Ales NC, Shorr AF. Fludarabine-related pulmonary toxicity: a distinct clinical entity in chronic lymphoproliferative syndromes. Chest. 2002;122(3):785-90.
61. Madarnas Y, Webster P, Shorter AM, Bjarnason GA. Irinotecan-associated pulmonary toxicity. Anticancer Drugs. 2000;11(9):709-13.
62. Gurjal A, An T, Valdivieso M, Kalemkerian GP. Etoposide-induced pulmonary toxicity. Lung Cancer Amst Neth. 1999;26(2):109-12.
63. Post MC, Grutters JC, Verzijlbergen JF, Biesma DH. PET scintigraphy of etoposide-induced pulmonary toxicity. Clin Nucl Med. 2007;32(9):683-4.
64. Lane AA, Armand P, Feng Y, Neuberg DS, Abramson JS, Brown JR et al. Pulmonary toxicity following carmustine-based preparative regimens and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation in hematological malignancies. Leuk Lymphoma. 2012;53(6):1130-36.

65. Till BG, Madtes DK. BCNU-associated pneumonitis: portrait of a toxicity. Leuk Lymphoma. 2012;53(6):1019-20.)
66. Aronin PA, Mahaley MS Jr, Rudnick SA, Dudka L, Donohue JF, Selker RG et al. Prediction of BCNU pulmonary toxicity in patients with malignant gliomas: an assessment of risk factors. N Engl J Med 1980; 303:183-188).
67. Camus P, Rosenow EC. Drug-induced and iatrogenic respiratory disease. 10th ed. London: Hodder Arnold. p. 140.
68. Read WL, Mortimer JE, Picus J. Severe interstitial pneumonitis associated with docetaxel administration. Cancer. 2002;94(3):847-53.
69. Goldberg HL, Vannice SB. Pneumonitis related to treatment with paclitaxel. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1995;13(2):534-5.
70. Thomas AL, Cox G, Sharma RA, Steward WP, Shields F, Jeyapalan K, et al. Gemcitabine and paclitaxel associated pneumonitis in non-small cell lung cancer: report of a phase I/II dose-escalating study. Eur J Cancer Oxf Engl. 1990 2000; 36(18):2329-34.
71. Heine R, van den Bosch RT, Schaefer-Prokop CM, Lankheet NA, Beijnen JH, Staaks GH, et al. Fatal interstitial lung disease associated with high erlotinib and metabolite levels. A case report and a review of the literature. Lung Cancer. 2012; 75(3):391-7.
72. Ando M, Okamoto I, Yamamoto N, Takeda K, Tamura K, Seto T, et al. Predictive Factors for Interstitial Lung Disease, Antitumor Response, and Survival in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Gefitinib. J Clin Oncol. 2006; 24(16):2549-56.
73. Endo M, Johkoh T, Kimura K, Yamamoto N. Imaging of gefitinib-related interstitial lung disease: multi-institutional analysis by the West Japan Thoracic Oncology Group. Lung Cancer Amst Neth. 2006;52(2):135-40.
74. Min JH, Lee HY, Lim H, Ahn MJ, Park K, Chung MP, et al. Drug-induced interstitial lung disease in tyrosine kinase inhibitor therapy for non-small cell lung cancer: a review on current insight. Cancer Chemother Pharmacol. 2011;68(5):1099-109.
75. Zhang J, Zhan Y, Ouyang M, Qin Y, Zhou C, Chen R. Fatal interstitial lung disease associated with icotinib. J Thorac Dis. 2014;6(12):E267-71.
76. Zheng X, Liu G, Wang S, Zhang Y, Bao W, Deng D, et al. A new receptor tyrosine kinase inhibitor, icotinib, for patients with lung adenocarcinoma cancer without indication for chemotherapy. Oncol Lett. 2014;8(4):1563-6.
77. Abdel-Rahman O1, Elhalawani H. Risk of fatal pulmonary events in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with EGF receptor tyrosine kinase inhibitors: a comparative meta-analysis. Future Oncol. 2015;11(7):1109-22.
78. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. N Engl J Med. 2014 Dec 4;371(23):2167-77.
79. Maka VV, Krishnaswamy UM, Anil Kumar N, Chitrapur R, Kilara N. Acute interstitial lung disease in a patient with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer after crizotinib therapy. Oxf Med Case Reports. 2014; 2014(1):11-2.
80. Tamiya A, Okamoto I, Miyazaki M, Shimizu S, Kitaichi M, Nakagawa K. Severe acute interstitial lung disease after crizotinib therapy in a patient with EML4-ALK-positive non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2013;31(1):e15-7.
81. Wagner SA, Mehta AC, Laber DA. Rituximab-induced interstitial lung disease. Am J Hematol. 2007;82(10):916-9.
82. Chua W, Peters M, Loneragan R, Clarke S. Cetuximab-associated pulmonary toxicity. Clin Colorectal Cancer. 2009;8(2):118-20.
83. Shablak A, Conn A. A case of fatal cetuximab-induced interstitial lung disease during the first weeks of treatment. Target Oncol. 2014;9(2):177-80.
84. Achermann Y, Frauenfelder T, Obrist S, Zaugg K, Corti N, Günthard HF. A rare but severe pulmonary side effect of cetuximab in two patients. BMJ Case Rep. 2012;2012. pii: bcr0320125973.
85. Hoag JB, Azizi A, Doherty TJ, Lu J, Willis RE, Lund ME. Association of cetuximab with adverse pulmonary events in cancer patients: a comprehensive review. J Exp Clin Cancer Res. 2009;28:113.
86. Duran I, Siu LL, Oza AM, Chung TB, Sturgeon J, Townsley CA, et al. Characterisation of the lung toxicity of the cell cycle inhibitor temsirolimus. Eur J Cancer Oxf Engl. 1990 2006;42(12):1875-80.
87. Sola E, Lopez V, Burgos D, Cabello M, Gutierrez C, Martin A, et al. Pulmonary toxicity associated with sirolimus treatment in kidney transplantation. Transplant Proc. 2006;38(8):2438-40.
88. Champion L, Stern M, Israel-Biet D, Mamzer-Bruneel MF, Peraldi MN, Kreis H, et al. Brief communication: sirolimus-associated pneumonitis: 24 cases in renal transplant recipients. Ann Intern Med. 2006;144(7):505-9.

Sarcoidose 15

Agostinho Hermes de Medeiros Neto
Ronaldo Adib Kairalla

SUMÁRIO

Introdução

A sarcoidose é uma doença granulomatosa sistêmica de etiologia desconhecida que pode acometer todos os sistemas orgânicos. O pulmão é o órgão mais comumente afetado, em torno de 90% dos casos. Em 1899, o termo sarcoide foi criado pelo dermatologista norueguês Caesar Boeck para descrever em detalhes a doença cutânea, já relatada, em 1977, pelo clínico inglês Jonathon Hutchinson[1].

Há mais de um século, a sarcoidose se mantém como um desafio diagnóstico, por suas apresentações clínicas diversas, pela evolução variável e pelo enigma, ainda não resolvido, de sua etiologia.

Epidemiologia

A sarcoidose ocorre em todo o mundo, em ambos os sexos, todas as idades e classes sociais. As mulheres são mais acometidas, mas a razão de incidência entre os sexos varia entre as populações estudadas. O pico de incidência ocorre entre 20 e 30 anos de idade; entretanto, idosos e, mais raramente, crianças também podem ser acometidos. Em algumas populações, a distribuição da incidência é bimodal, com novo pico na quinta ou na sexta décadas[2].

A incidência anual varia entre as diferentes populações: desde um a dois casos por 100 mil habitantes no Japão, até 40/100 mil nos países escandinavos[2]. Nos Estados Unidos, a incidência anual ajustada para a idade entre negros (35,5/100 mil) é bem superior àquela entre brancos (10,9/100 mil). O risco acumulado ao longo da vida é de 2,4% entre negros e 0,85% entre brancos, naquele país[1]. Inicialmente, a sarcoidose foi descrita como rara na América do Sul, em Portugal, na Espanha, na Índia e na Arábia Saudita, onde doenças granulomatosas epidemiologicamente mais relevantes (como tuberculose e hanseníase) obscurecem o diagnóstico de sarcoidose. No entanto, há evidências de aumento de incidência de sarcoidose nos países em desenvolvimento, em parte pela maior disponibilidade de recursos diagnósticos[3].

Etiologia e imunopatogênese

O granuloma (Figura 1) é a principal característica histológica da sarcoidose e a pista inicial para a compreensão dos seus mecanismos imunopatogênicos. Granulomas são coleções organizadas de macrófagos e células epitelioides circundadas por linfócitos, que representam uma resposta imunológica específica e organizada[4]. Podem ser interpretados como uma tentativa de isolar antígenos resistentes em fagócitos especializados. Apesar de poucos antígenos serem reconhecidamente capazes de induzir uma resposta tecidual granulomatosa, a causa da sarcoidose permanece desconhecida[1,4-6].

As diferenças na incidência, apresentação clínica e evolução entre as diversas raças indicam a existência de uma base genética para a sarcoidose. É considerada uma doença multifatorial e poligênica; entre os possíveis genes relacionados, os HLA classes I e II são os mais prováveis, embora seus resultados não sejam reprodutíveis entre populações distintas[7]. Pacientes com sarcoidose têm chance cinco vezes maior de terem irmãos ou pais também afetados pela doença que indivíduos controles[6,8].

Atualmente, acredita-se que a sarcoidose ocorre em indivíduos geneticamente predispostos que, após o contato com um ou mais fatores desencadeantes (ambientais e/ou microbianos), iniciam um padrão de resposta imunológica granulomatosa[5]. Antígenos propostos incluem micobactérias, vírus ou bactérias como *Propionibacterium acnes* ou agentes ambientais, não infecciosos, capazes de induzir a formação de granulomas, como berílio, alumínio e zircônio[1]. Moléculas de micobactérias e DNA de

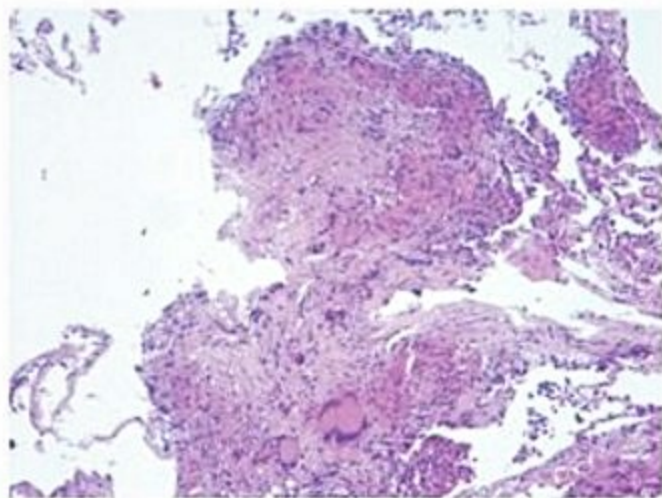



Figura 1. Sarcoidose – acometimento pulmonar mostrando inúmeros granulomas.
Fonte: foto gentilmente cedida pela Dra. Fabiola del Carlo Bernardi – Disciplina de Patologia da FMUSP.

Propionibacterium acnes foram encontradas em tecidos de pacientes com sarcoidose[9]. Mais recentemente, foi demonstrada a capacidade da enzima catalase-peroxidase do *Micobacterium tuberculosis* (mKatG) de induzir resposta granulomatosa no teste de Kveim[10,11].

Possivelmente, os gatilhos para a sarcoidose são múltiplos antígenos ubíquos pouco solúveis, capazes de induzir uma resposta tecidual granulomatosa[10]. São numerosas as associações da sarcoidose com determinadas exposições ocupacionais, como aquelas vivenciadas por bombeiros, enfermeiras, trabalhadores rurais ou da indústria de metais, o que sugere a implicação de mais de um antígeno[5,6].

Após o contato com agregados antigênicos pouco solúveis, provenientes de um agente desencadeante, as células apresentadoras de antígenos (macrófagos alveolares) promoveriam a diferenciação de linfócitos T-auxiliares tipo 1 (Th-1)[12]. Por sua vez, esses linfócitos sofreriam expansão oligoclonal, orquestrando uma resposta granulomatosa por meio da liberação de citocinas IL-12, IL-18 e fator de necrose tumoral (TNF-alfa). O acúmulo de linfócitos Th-1 deve-se ao recrutamento de células do sangue periférico e proliferação *in situ*, induzida pela IL-2. Respostas tipo Th-1 antígeno-específicas promoveriam um processo de formação de granulomas epitelioides e inflamação. A despeito da vigorosa e complexa atividade imunológica local voltada para a eliminação do antígeno, pode haver anergia sistêmica – o paradoxo imunológico da sarcoidose[5,6,12,13].

A infiltração granulomatosa pode ser restrita a um órgão ou ocorrer difusamente. Pode, ainda, ser autolimitada, com involução da doença ou progressão até a fibrose terminal e perda de função do órgão acometido. Os determinantes moleculares, imunológicos ou genéticos da evolução da sarcoidose não são totalmente conhecidos[6,12].

Manifestações clínicas

A sarcoidose caracteriza-se pelo envolvimento granulomatoso de múltiplos órgãos, por meio dos seus sistemas linfáticos. O pulmão e os linfonodos intratorácicos são quase invariavelmente acometidos[1,14]. A princípio, ao menos um terço dos pacientes é assintomático e só procura auxílio médico por constatar alteração na radiografia de tórax (com frequência, linfadenomegalia hilar). Sintomas sistêmicos como fadiga, astenia, perda ponderal, sudorese ou febre baixa são comuns[5,6,13].

Algumas apresentações clínicas da sarcoidose são peculiares. A síndrome de Löfgren, por exemplo, é um quadro agudo, com febre, eritema nodoso e poliartrite, associado a linfadenomegalia hilar pulmonar bilateral (Figura 2). Tem excelente prognóstico, com taxas de remissão espontânea superiores a 85%. É mais frequente em indivíduos caucasianos e raramente encontrada em negros[6,13].

Os dados referentes às manifestações clínicas da sarcoidose variam entre os estudos, de acordo com a definição dos acometimentos, a população estudada e os vieses de seleção de cada um deles. De acordo com o ACCESS, estudo caso-controle americano envolvendo quase mil pacientes, a sarcoidose afeta os pulmões em até 95% dos casos, mas pode envolver pele (15,9%), linfonodos extratorácicos (15,2%), olhos (11,8%), fígado, baço, sistema nervoso central e periférico, parótidas, medula óssea, coração, rins e articulações[14].

Envolvimento pulmonar

Sintomas como tosse, dispneia, dor ou desconforto torácico e manifestações de hiperreatividade podem ocorrer como consequência do acometimento brônquico e pulmonar. Alterações no exame físico são infrequentes, mesmo na presença de doença pulmonar. Estertores crepitantes ocorrem em menos de 20% dos pacientes, e baqueteamento digital é raro[13,15].

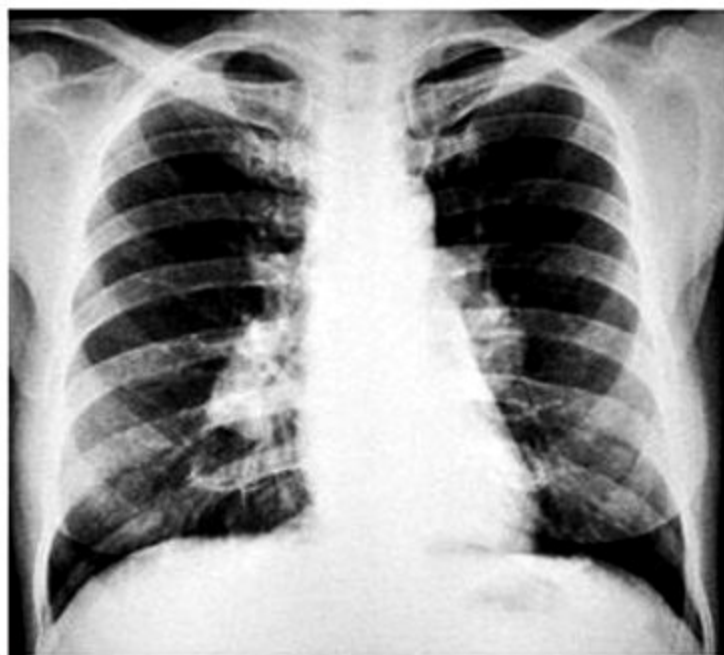



Figura 2. Aspecto radiográfico da sarcoidose (estádio 1): linfadenomegalia hilar bilateral.
Fonte: Grupo de Doenças Intersticiais, Disciplina de Pneumologia da FMUSP.

A radiografia de tórax é anormal em 85 a 95% dos pacientes, apresentando vários padrões que variam da normalidade até a presença de opacidades reticulares, características de fibrose pulmonar[16]. A alteração mais típica é a linfadenomegalia hilar bilateral (Figuras 2 e 3), que ocorre em até 75% dos pacientes; linfonodomegalia hilar unilateral é incomum (< 10% dos casos). Infiltrados parenquimatosos estão presentes à radiografia em 20 a 50% dos casos de sarcoidose. Estes podem ser segmentares ou difusos e são mais frequentes nos terços superiores e médios. Infiltrados reticulares, nódulos macroscópicos, consolidações e grandes opacidades podem ser vistas à radiografia. Uma classificação radiográfica dos casos de sarcoidose inclui:

- Estádio 0: radiografia normal.
- Estádio 1: linfadenomegalias hilares sem infiltrado pulmonar.
- Estádio 2: linfadenomegalias hilares com infiltrado pulmonar.
- Estádio 3: infiltrado pulmonar sem linfadenomegalias.
- Estádio 4: sinais de doença pulmonar avançada com retração hilar, bandas fibróticas, bronquiectasias, bolhas e redução dos volumes pulmonares (Quadro 1).

As Figuras 2, 3 e 4 ilustram, respectivamente, os estádios radiológicos 1, 2 e 4 da sarcoidose. Embora a classificação não necessariamente represente a evolução cronológica de cada paciente, possui valor prognóstico. A resolução espontânea ocorre em 60 a 90% dos pacientes em estádio 1; 40 a 70% daqueles em estádio 2; 10 a 20% dos pacientes em estádio 3; e 0% no estádio 4. A maior parte (> 85%) das resoluções ocorre nos primeiros 2 anos de acompanhamento. A persistência das anormalidades radiográficas por mais de 2 a 3 anos sugere evolução crônica[13,15].

Figura 3. Aspecto radiográfico da sarcoidose (estádio 2): linfadenomegalia hilar bilateral e infiltrado pulmonar.
Fonte: Grupo de Doenças Intersticiais, disciplina de Pneumologia da FMUSP.

Quadro 1. Estadiamento radiológico da sarcoidose*

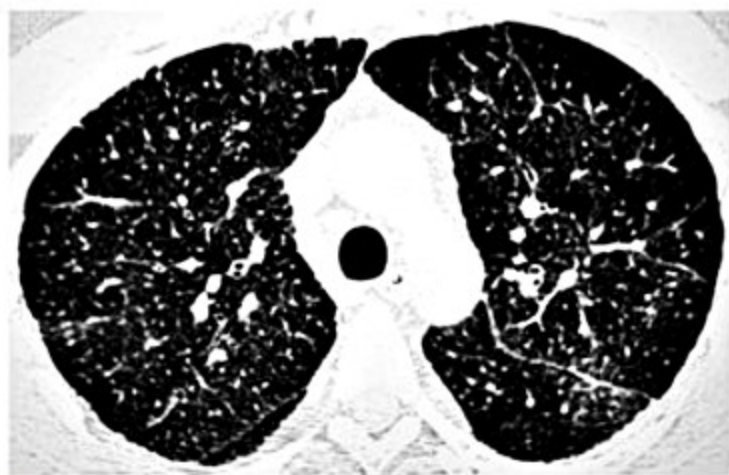
Estádio	Caracterização
0	Radiografia de tórax normal
1	Linfadenomegalia hilar bilateral (LHB)
2	LHB mais infiltrado pulmonar
3	Infiltrado pulmonar (sem LHB)
4	Fibrose pulmonar

*Baseado em radiografia de tórax em posteroanterior.

Figura 4. Aspecto radiográfico da sarcoidose (estádio 4): distorção da estrutura broncovascular, com elevação dos hilos, desvio da traqueia por retração para a direita e infiltrado intersticial grosseiro.
Fonte: Grupo de Doenças Intersticiais, disciplina de Pneumologia da FMUSP.

A tomografia computadorizada (TC) permite identificar linfadenomegalias mediastinais (paratraqueais, periaórticas, subcarinais) não detectadas à radiografia simples. A Figura 5 mostra o aspecto tomográfico da linfadenomegalia mediastinal da sarcoidose, em corte tomográfico convencional, janela de mediastino. A TC de alta resolução é superior às radiografias convencionais na detecção de alterações parenquimatosas, e os principais padrões nela encontrados são opacidades nodulares e micronodulares peribroncovasculares, nódulos pleurais e subpleurais, espessamento septal e intralobular, espessamento brônquico, bronquiectasias, vidro-fosco e consolidações[16]. No entanto, em geral, a tomografia do tórax é dispensável no diagnóstico de sarcoidose, sendo mais indicada em caso de radiografia atípica, suspeita de outras enfermidades ou complicações, ou hemoptise[6,13]. A Figura 6 mostra o aspecto micronodular da sarcoidose em tomografia de alta resolução.

Anormalidades nas provas de função pulmonar (PFP) estão presentes em 20% dos pacientes em estádio 1 e em

■ **Figura 5.** Aspecto tomográfico da sarcoidose, janela de mediastino: linfadenomegalia mediastinal.
Fonte: Grupo de Doenças Intersticiais, Disciplina de Pneumologia da FMUSP.

■ **Figura 6.** Sarcoidose: tomografia de alta resolução – espessamento septal e micronódulos alveolares, peribroncovasculares e justapleurais.
Fonte: Grupo de Doenças Intersticiais, Disciplina de Pneumologia da FMUSP.

40 a 80% dos pacientes com infiltrados visíveis em radiografia simples (estádios 2, 3 e 4). O achado mais característico é a restrição ventilatória, sugerida por baixa capacidade vital forçada (CVF) na espirometria e confirmada por reduzida capacidade pulmonar total (CPT) na prova de função pulmonar completa. A restrição tende a acentuar-se com a evolução da doença[15]. Pode ocorrer padrão ventilatório obstrutivo nas fases menos avançadas da doença, já que cerca de 65% dos pacientes com sarcoidose têm limitação de fluxo às provas de função pulmonar, e metade tem volume expiratório forçado no primeiro minuto (VEF_1) diminuído em relação à CVF, secundário ao envolvimento das vias aéreas pela doença[5]. A redução da capacidade de difusão de monóxido de carbono (DLCO) é a alteração mais precoce; ocorre em 25 a 50% dos pacientes com radiografia normal (estádio 0), enquanto a CVF está alterada em 15 a 25% desses pacientes. A hipoxemia está presente apenas na doença avançada[15]. Hiper-reatividade brônquica à broncoprovocação com metacolina está presente em 46 a 80% dos pacientes com sarcoidose nos estádios 1 e 2[15]. Disfunção da musculatura respiratória (medida por pressões inspiratórias e expiratórias máximas) também pode ocorrer e está correlacionada com sintomas e qualidade de vida. Finalmente, testes de esforço cardiopulmonar estão alterados em 28 a 47% dos doentes, sendo mais frequentes limitações ventilatórias, aumento da relação espaço morto/volume corrente (VD/VT) e gradiente alvéolo-arterial alargado[15].

A hipertensão pulmonar é uma complicação rara da sarcoidose, ocorrendo entre 6 e 23% dos pacientes em repouso e em até 43% durante exercício. Fibrose pulmonar, infiltração granulomatosa de vênulas ou arteríolas pulmonares e, raramente, compressão de grandes vasos pulmonares por linfonodos são possíveis causas[17,18]. O desenvolvimento de hipertensão pulmonar parece ter implicação prognóstica negativa. O benefício do tratamento da hipertensão pulmonar, com medicações específicas (bosentan), já foi demonstrado em um ensaio clínico[19].

Envolvimento extrapulmonar

Cutâneo

Em 25 a 35% dos casos de sarcoidose há incidência de algum grau de acometimento cutâneo como primeira manifestação da doença. Uma variedade de lesões pode ocorrer, tanto isoladas quanto múltiplas, sendo mais comuns o eritema nodoso e o lúpus pérnio[5].

O eritema nodoso ocorre em cerca de 10% dos pacientes, geralmente no contexto de doença aguda e/ou inicial. É mais comum em mulheres e distribui-se mais comumente nas regiões anteriores dos membros inferiores. Indistinto do eritema nodoso que acompanha numerosas outras enfermidades, caracteriza-se histologicamente como paniculite septal. Habitualmente apresenta regressão espontânea, sendo sua presença um marcador de prognóstico favorável[1,20,21].

O lúpus pérnio, por sua vez, costuma acompanhar quadros mais crônicos, está relacionado à presença de doença extrapulmonar e indica pior prognóstico geral. Apresenta maior incidência em indivíduos de raça negra. Caracteriza-se por lesões violáceas, infiltrativas e induradas, que se distribuem no nariz, face e lábios, podendo evoluir para lesões retráteis e deformantes[1,20,21].

Ocular

Ao longo da vida, a sarcoidose acomete os olhos e anexos em 10 a 50% dos pacientes europeus e norte-americanos e em 50 a 90% dos japoneses (25 a 80% em dados gerais). Na América do Norte, a sarcoidose oftálmica é mais frequente em negros. A forma mais comum é a uveíte anterior (65% dos casos de sarcoidose ocular), que cursa com sintomas de borramento visual, fotofobia, dor e hiperemia ocular, embora possa ser assintomática em um terço dos casos. A forma crônica pode causar glaucoma e perda visual[5,20].

A uveíte posterior é uma perivasculite retiniana que pode cursar com hemorragia retiniana, neovascularização, hemorragia vítrea, retinopatia proliferativa e conse-

quente perda visual. A sarcoidose é responsável por até 12% de todos os casos de uveíte e, na população negra, pode responder por até 25% dos casos[20,21].

Outras manifestações oculares da sarcoidose são: conjuntivite (hiperemia ocular), acometimento da glândula lacrimal (dacrocistite) e da musculatura ocular extrínseca. A neuropatia óptica é uma manifestação rara e temida, pois pode causar perda visual aguda e permanente. Trata-se de uma emergência oftalmológica que requer tratamento sistêmico, imediato e agressivo. Por conta do risco elevado, todo paciente com sarcoidose, ainda que sem sintomas oculares, necessita de avaliação oftalmológica periódica, com lâmpada em fenda e fundoscopia[20,21].

Fígado e baço

Verifica-se hepatomegalia à palpação abdominal em 5 a 15% dos pacientes com sarcoidose, e 10 a 30% têm elevação de enzimas, particularmente canaliculares. O baço é palpável em 5 a 14% dos pacientes. A tomografia de abdome mostra lesões hepáticas ou esplênicas (em geral, clinicamente silenciosas) em 5 e 10% dos pacientes, respectivamente. Entre aqueles submetidos à biópsia hepática, granulomas estão presentes em até 80% dos casos. Manifestações sistêmicas como febre, sudorese, anorexia e perda ponderal podem ocorrer, sendo também mais comuns na raça negra[1,20].

Síndrome colestática, com icterícia e prurido, pode ocorrer por infiltração hepática granulomatosa. Comprometimento hepático grave, com perda funcional, é raro – ao redor de 1% dos casos –, mas pode evoluir para cirrose, hipertensão portal, falência hepática ou síndrome hepatopulmonar[1,5,21].

Neurológico

O envolvimento neurológico ocorre em 5 a 15% dos pacientes com sarcoidose, embora seja mais prevalente em estudos de necropsia. É responsável por 15% das mortes nos Estados Unidos[20,21]. Pode preceder o diagnóstico de sarcoidose em até 74% dos casos[5].

As manifestações mais comuns da neurossarcoidose são paralisias de nervos cranianos, cefaleia, ataxia, disfunção cognitiva, fraqueza e convulsões. No entanto, qualquer parte do sistema nervoso pode ser afetada, incluindo parênquima cerebral, hipotálamo, pituitária, tronco cerebral, medula espinal, nervos cranianos ou periféricos e vasos sanguíneos que suprem estruturas nervosas. Neuropatias de nervos cranianos são as manifestações mais frequentes, sendo a paralisia facial periférica a queixa neurológica mais comum. A doença do nervo óptico, mais rara, é a segunda neuropatia em termos de frequência, seguida das alterações de motricidade ocular (pares III, IV e VI). Meningite asséptica aguda ou crônica pode ocorrer, com cefaleia, febre e até rigidez de nuca. A análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) mostra pleocitose linfocítica inespecífica, com glicose baixa em 20% dos casos. A dosagem de enzima conversora de angiotensina no LCR tem grandes limitações de sensibilidade e especificidade e, por isso, sua utilidade é questionável. O padrão de referência para diagnóstico de imagem é a ressonância nuclear magnética com gadolínio, sendo a esclerose múltipla o principal diagnóstico diferencial[20,21].

Coração

O envolvimento cardíaco é uma complicação rara da sarcoidose, mas potencialmente fatal. Nos Estados Unidos, responde por menos de 10% das mortes pela doença, em contraste com a mortalidade de 77% no Japão[20-22].

Embora os granulomas cardíacos sejam encontrados em cerca de 25% dos casos em estudos de necropsia, são clinicamente aparentes em menos de 5% dos pacientes. A localização mais comum é a parede livre do ventrículo esquerdo, seguida do septo interventricular e do sistema de condução[5]. De acordo com a localização, a infiltração granulomatosa das estruturas cardíacas pode causar insuficiência valvar, cardiomiopatia com queda da função contrátil, formação de aneurismas ventriculares, derrame pericárdico, alterações de ritmo e de condução (taqui ou bradiarritmias, síncope e morte súbita). As decorrências mais graves e temidas da sarcoidose cardíaca são falência por cardiomiopatia granulomatosa e morte súbita por fibrilação ventricular. Apesar de raro, a gravidade do acometimento cardíaco justifica uma atenção especial. Portanto, o eletrocardiograma deve ser solicitado a todos os pacientes, e alterações eletrocardiográficas ou sintomas como palpitações e síncope devem ser investigados rapidamente, com eletrocardiograma de 24 horas e estudo eletrofisiológico. O ecocardiograma permite um estudo morfológico e funcional não invasivo, porém pouco sensível. Já a biópsia endomiocárdica, além de invasiva, tem acurácia inferior a 20%, pois as lesões são mais comuns no ventrículo esquerdo. Entre os exames de imagem, a ressonância nuclear magnética com gadolínio e a tomografia com emissão de pósitrons (PET) com ^{18}F-FDG são os mais sensíveis na detecção de lesões miocárdicas, devendo ser realizados diante da menor suspeita clínica ou laboratorial[22].

Rins e distúrbios do cálcio

Os macrófagos dos granulomas sarcoídeos convertem 25-hidróxi-colecalciferol em 1,25-diidróxi-colecalciferol, a forma mais ativa da vitamina D, ocasionando aumento da absorção intestinal de cálcio e, consequentemente, de sua disponibilidade. Por isso, hipercalciúria ocorre em 40% dos pacientes com sarcoidose, hipercalcemia em 11% e nefrolitíase em 10%[5]. Nefrolitíase e nefrocalcinose são, portanto, as complicações renais mais comuns da sarcoidose. Nefrite granulomatosa é mais rara, mas pode levar a insuficiência renal mais rapidamente[20,23].

Articulações

A artralgia está presente em até 70% dos pacientes com sarcoidose, enquanto as artrites estão presentes em 14 a 38% dos casos. Duas formas de doença articular clinicamente distintas se sobressaem: a aguda e a crônica. A artrite sarcóidea aguda, em geral periarticular, intermitente e eventualmente migratória acomete grandes arti-

culações (joelhos, tornozelos), podendo ou não surgir no contexto da síndrome de Löfgren, é autolimitada e dura cerca de 3 meses. Por outro lado, a artrite crônica da sarcoidose é mais rara, afetando cerca de 0,2% dos pacientes. Pode ser destrutiva e causar alteração radiológica. A biópsia sinovial mostra granulomas não caseosos. Como a maioria das outras manifestações mais graves da sarcoidose, a forma crônica é mais comum em pacientes negros[20,21].

As lesões ósseas granulomatosas são infrequentes e raramente têm relevância clínica, enquanto as periarticulares podem causar dor. Ambas podem ser detectadas por rastreamento radioisotópico[21].

Outros

A presença de linfonodomegalias periféricas é relativamente comum na sarcoidose. No entanto, na ausência de outros achados sugestivos, o encontro isolado de granulomas em biópsia de linfonodos não é específico de sarcoidose, pois pode ocorrer também em doenças infecciosas ou malignas[20].

Alterações hematológicas ocorrem em 30% dos pacientes com sarcoidose. Na doença aguda, a anemia e a trombocitopenia são comuns, enquanto, na forma crônica, a leucopenia ou linfocitopenia são mais frequentes. Os quadros decorrentes são: envolvimento direto da medula óssea, sequestro em áreas de inflamação, sequestro esplênico e destruição imunológica[1].

De forma geral, qualquer órgão pode ser acometido, com manifestações clínicas que variam conforme a localização. Assim, excepcionalmente, pode haver infiltração granulomatosa do peritônio, dos músculos, das mamas ou dos órgãos reprodutores[20].

Diagnóstico

Não existe um exame laboratorial definitivo para a doença, por isso o diagnóstico de sarcoidose baseia-se no conjunto dos achados clínicos e radiológicos, associados à demonstração de granulomas bem formados, não caseosos e com pesquisa de microrganismos negativa[1]. O encontro de granulomas, quaisquer que sejam suas características, não é específico da sarcoidose e, na ausência de dados clínicos e radiológicos compatíveis, não estabelece seu diagnóstico. Ao contrário, a detecção de granuloma, em especial com presença de necrose, implica pesquisa de causas infecciosas, por meio do uso de colorações específicas e culturas[4], e a procura de exposições ambientais e ocupacionais, particularmente berílio e alumínio. O encontro de micobactérias ou fungos muda radicalmente o diagnóstico e o tratamento. A prova terapêutica com corticoide para casos suspeitos não tem lugar no manuseio da sarcoidose, pois a melhora inicial das lesões ou dos sintomas também pode ocorrer em outras doenças granulomatosas, eventualmente com impacto negativo[1,6].

A confirmação histológica deve ser realizada da maneira menos invasiva possível, em geral, por biópsia de um dos órgãos acometidos, seja linfonodo periférico, pele ou conjuntiva[5]. Por outro lado, a verificação histológica de paniculite por biópsia de eritema nodoso, em qualquer contexto, não dispensa a necessidade da demonstração de granulomas[1]. Na ausência de locais mais acessíveis, pode ser obtido tecido pulmonar por biópsia transbrônquica, com sensibilidade superior a 85%, quando são coletadas amostras de vários segmentos brônquicos[5,6]. Tecido de linfonodos mediastinais pode ser obtido por broncoscopia, biópsia transcarinal ou ecobroncoscopia, ou por ecoendoscopia digestiva, por via transesofágica[24]. Eventualmente, pode ser necessária mediastinoscopia[15]. A síndrome de Löfgren é uma exceção à necessidade de confirmação histológica. Nesse contexto, o quadro clínico típico associado à presença de eritema nodoso e radiografia com adenomegalias hilares bilaterais pode ser suficiente para o diagnóstico[1,5,13].

Alguns testes laboratoriais desenvolvidos para o diagnóstico de sarcoidose têm, atualmente, um papel extremamente restrito. O teste de Kveim-Sitzbach consiste em uma injeção intradérmica de tecido sarcóideo homogeneizado (retirado de pacientes com sarcoidose confirmada) em pacientes com suspeita da doença, com biópsia do local da inoculação 4 semanas depois, à procura de granuloma[1]. Apesar de sua elevada especificidade, múltiplas considerações referentes à inoculação de material humano em testes clínicos, além da dificuldade prática em padronizar o homogeneizado, tornam o teste sem aplicação[5,6]. A quantificação da atividade da enzima conversora de angiotensina e a cintilografia de corpo inteiro com gálio também têm pouco valor prático por possuírem baixa especificidade[13]. Recentemente, o mapeamento PET com ^{18}F-FDG de corpo inteiro tem sido utilizado, em casos selecionados, para localizar o melhor alvo para a biópsia[25].

Curso clínico e tratamento

O curso clínico da sarcoidose é variável, podendo ocorrer desde resolução espontânea, variando conforme o estádio inicial da doença, até evolução para cronicidade (em 10 a 30% dos pacientes), com progressão para acentuada disfunção do órgão acometido. Em 85% dos casos, a regressão espontânea ocorre nos primeiros 2 anos de acompanhamento. Quando precoce, indica bom prognóstico, pois são raras (8%) as recaídas após remissão espontânea. Nas remissões induzidas por corticoide, a taxa de recaídas chega a 74%[15]. No estádio 1 pulmonar, a taxa de resolução espontânea varia de 55 a 90%; de 40 a 70% no 2; de 10 a 20% no 3; e 0% no estádio 4. Persistência das anormalidades radiográficas por mais de 2 a 3 anos sugere evolução persistente ou crônica[1,5].

Alguns achados clínicos têm implicação prognóstica. A síndrome de Löfgren tem excelente evolução, com remissão espontânea superior a 85%[1,5,15]. Por outro lado, fatores clínicos relacionados a um prognóstico desfavorável incluem: início dos sintomas após os 40 anos, raça negra, hipercalcemia, doença extrapulmonar, lúpus pérnio, esplenomegalia, infiltrado pulmonar na radiografia,

uveíte crônica, lesões ósseas císticas e baixa renda familiar[15].

A decisão de como e quando iniciar o tratamento depende de quais órgãos foram acometidos e da intensidade da lesão, ou seja, o tratamento deve ser individualizado. A sarcoidose pode ser oligo ou assintomática e ter resolução espontânea, por isso, em muitos casos, um período de observação pode ser válido. Além disso, o impacto do tratamento na evolução da doença permanece controverso[1,5,6]. Por isso, na avaliação inicial, além de excluir outras doenças granulomatosas, é necessário fazer o estadiamento da doença, definir quais órgãos estão acometidos e quantificar esse envolvimento. Assim, todo paciente com diagnóstico de sarcoidose, independentemente do órgão inicialmente envolvido, deve realizar uma pesquisa mínima. Outras investigações são dependentes dessa avaliação inicial (Quadro 2)[5,6].

A presença de acometimento cardíaco, neurológico, ocular, renal e hipercalcemia sempre indica tratamento. Em caso de envolvimento pulmonar, o tratamento só deve ser indicado se houver alteração (CVF < 70%) ou piora funcional após período de observação (queda > 15% da CVF ou VEF1, > 10% CPT e 20% da D_LCO, hipoxemia em repouso ou esforço) ou aparecimento de sintomas respiratórios. Assim, o estádio 1 raramente requer tratamento, ao contrário do que ocorre no estádio 3. Os corticoides são a principal opção terapêutica, enquanto imunossupressores ou imunomoduladores são utilizados em caso de falência ou efeitos colaterais dos corticoides[1,6,15,26].

A dose e a duração adequadas de corticoide não foram estabelecidas em ensaios clínicos. No entanto, para a maioria dos pacientes, 20 a 40 mg/dia de prednisona ou equivalente, contínua ou em dias alternados, é suficiente. Doses mais elevadas podem ser apropriadas para acometimento cardíaco ou neurológico. A resposta clínica geralmente torna-se evidente em 4 a 8 semanas e deve ser avaliada até o terceiro mês. Havendo melhora, avaliada pelos sintomas, radiografia de tórax e função pulmonar, a dose deve ser gradualmente reduzida para 5 a 15 mg/dia, mantendo-se o tratamento por 9 a 12 meses. A ausência de resposta em 3 meses indica, em geral, má aderência ao tratamento, dose insuficiente ou, raramente, resistência intrínseca a corticoides[5,15]. Corticoides inalatórios podem funcionar, particularmente nos pacientes estáveis com tosse ou outras manifestações de hiper-reatividade brônquica[15,26].

Entre os imunossupressores, o metotrexato (10 a 20 mg/semanal) ou a azatioprina 50 a 200 mg/dia podem ser utilizados como substitutos ou como adjuvantes (poupadores) de corticoide[13,26]. O metotrexato é o citotóxico mais bem documentado para tratamento de sarcoidose. É efetivo em até 60% dos casos, principalmente como poupador de corticoide[27,28]. Leflunomida e micofenolato podem ser utilizados, no caso de efeito colateral ou falência das drogas habituais[13,26] (Quadro 3).

Agentes antimicrobianos, como a hidroxicloroquina (200 mg, 2 x/dia) e a cloroquina, têm sido utilizados com sucesso para controle da hipercalcemia, doença cutânea e acometimento neurológico. Resposta ao uso de tetraciclinas tem sido reportada[21].

Supressores da produção do fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa), como a talidomida e a pentoxifilina, têm sido utilizados principalmente em sarcoidose cutânea[21,23]. Quanto aos agentes biológicos anti-TNF-alfa, o etanercepte não demonstrou bom resultado em estudos, mas o infliximabe é considerado a principal opção para doença resistente ao tratamento com corticoide e imu-

Quadro 2. Avaliação clínica na sarcoidose

Avaliação inicial
- História (incluindo exposições) e exame físico (incluindo cutâneo e neurológico)
- Biópsia do órgão afetado, com colorações especiais e culturas para micobactérias e fungos
- Radiografia de tórax em posteroanterior e perfil
- Provas de função pulmonar – espirometria pré e pós-broncodilatador, volumes pulmonares e difusão (quando houver envolvimento pulmonar)
- Eletrocardiografia
- Avaliação oftalmológica completa
- Hemograma, ureia, creatinina, cálcio sérico e urinário, fosfatase alcalina, aminotransferases e análise urinária

Outros testes para investigar órgãos específicos, conforme sintomas e sinais iniciais:
- Coração – Holter, ecocardiograma, estudo eletrofisiológico, PET* cardíaco, RNM*
- Pulmões – volumes pulmonares, difusão de CO e cateterismo direito (quando suspeita de hipertensão pulmonar)
- Sistema nervoso central – RNM*, análise quimiocitológica do líquido cefalorraquidiano

Monitoração
- Verificar declínio funcional baseado no acometimento inicial
- Testes adicionais conforme novos sintomas ou sinais
- Monitoração dos efeitos colaterais da terapia

*Tomografia por emissão de pósitrons. *Ressonância nuclear magnética.
Adaptado de Iannuzzi (2007)[5].

Quadro 3. Tratamento da sarcoidose pulmonar

Radiografia de tórax – estádio 0/1
- Assintomático
- Sem terapia sistêmica

Radiografia de tórax – estádio 2/4
- Sintomático
- Corticoide – dose inicial 20-40 mg/dia de prednisona ou equivalente, 9 a 12 meses

Drogas poupadoras de corticoide em sarcoidose pulmonar crônica
- Metotrexato – 5-15 mg/semana (ácido fólico 1 mg/dia, reduz toxicidade)
- Azatioprina – 50-200 mg/dia
- Leflunomida – 10-20 mg/dia
- Micofenolato – 1 a 2 g/dia

Sarcoidose refratária
- Infliximabe endovenoso – 3-5 mg/kg incialmente, repetir em 2 semanas, depois mensal

Valeyre, 2014[6]; Baughman, 2011[13].

nossupressor, sobretudo em envolvimento neuro e oftalmológico, não podendo ser utilizado em sarcoidose cardíaca, pelo efeito cardiotóxico. Alguns relatos isolados favorecem o uso do adalimumabe, porém a experiência é bem menor[26,29,30].

Nesse contexto, um escalonamento sequencial do tratamento, a depender dos órgãos envolvidos e da avaliação evolutiva, deve ser seguido. Em casos selecionados, o PET e a RNM podem ser utilizados no acompanhamento, especialmente cardíaco e neurológico[6,25].

No envolvimento extrapulmonar, as principais opções de tratamento são:

- Ocular: uveíte anterior pode ser controlada com corticoide tópico, enquanto uveíte posterior e neurite óptica necessitam de tratamento sistêmico (corticoide). É necessário acompanhamento oftalmológico.
- Neurológico: há indicação de corticoide sistêmico em doses mais elevadas (prednisona 1 mg/kg/dia), podendo ser necessária a associação com imunossupressor (azatioprina ou metotrexato).
- Cutânea: o eritema nodoso é autolimitado, sendo indicado o uso de analgésicos e anti-inflamatórios. Manifestações mais graves, como o lúpus pérnio, podem requerer uso de prednisona, hidroxicloroquina, talidomida ou metotrexato.
- Articular: as artralgias respondem a tratamento sintomático com anti-inflamatórios, já a artrite granulomatosa, rara, requer uso de prednisona.
- Cardíaca: indica-se o uso de corticoide sistêmico, podendo associar citotóxicos, e, a depender do tipo de alteração, desfibrilador implantável e/ou marca-passo.
- Hipercalciúria e urolitíase: requerem redução da ingestão de cálcio e vitamina D, aporte hídrico adequado e prednisona em situações mais graves. Os agentes alternativos são a hidroxicloroquina/cloroquina e o cetoconazol[19].

O transplante pulmonar é uma opção para pacientes com doença avançada, sem perspectiva de benefício com tratamento medicamentoso. Cerca de 3% de todos os transplantes de pulmão são realizados em pacientes com sarcoidose, e pode haver recorrência no órgão transplantado[31].

A mortalidade por sarcoidose é inferior a 5%, principalmente por complicações pulmonares e cardíacas, mas a morbidade e a limitação ocasionadas pela doença crônica são bem mais expressivas[6,15].

Considerações finais

A sarcoidose é uma doença benigna, com boa evolução na maioria dos pacientes, mas que necessita de avaliação sistemática, mesmo nos casos aparentemente limitados, para que se possa identificar os órgãos envolvidos e as comorbidades.

Apesar da etiologia desconhecida, uma série de avanços ocorreu no manejo e no tratamento da sarcoidose, em especial o reconhecimento de que muitas formas leves ou assintomáticas não necessitam de tratamento e que opções terapêuticas aos corticoides estão disponíveis.

Referências bibliográficas

1. Statement on sarcoidosis: joint statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160:736-55.
2. Rybicki BA, Iannuzzi MC. Epidemiology of sarcoidosis: recent advances and future prospects. Semin Respir Crit Care Med. 2007;28:22-35.
3. Jindal SK, Gupta D, Aggarwal AN. Sarcoidosis in developing countries. Curr Opin Pulm Med. 2000;6:448-54.
4. Rosen Y. Pathology of sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med. 2007;28:36-52.
5. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. N Engl J Med. 2007;357:2153-65.
6. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, et al. Sarcoidosis. Lancet. 2014;383:1155-67.
7. Fischer A, Grunewald J, Spagnolo P, et al. Genetics of sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med. 2014;35:296-306.
8. Rybicki BA, Iannuzzi MC, Frederick MM, et al. Familial aggregation of sarcoidosis: a case-control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:2085-91.
9. Eishi Y, Suga M, Ishige I, Kobayashi D, Yamada T, Takemura T, et al. Quantitative analysis of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese and European patients with sarcoidosis. J Clin Microbiol. 2002;40:198-204.
10. Moler DR. Potential etiologic agents in sarcoidosis. Proc Am Thorac Soc. 2007;4:465-8.
11. Song Z, Marzilli L, Greenlee BM, et al. Mycobacterial catalase-peroxidase is a tissue antigen and target of the adaptive immune response in systemic sarcoidosis. J Exp Med. 2005;201:755-67.
12. Zissel G. Cellular activation in the immune response of sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med. 2014;35:307-15.
13. Baughman RP, Culver DA, Judson M. A concise review of pulmonary sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183:573-91.
14. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H, Bresnitz EA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. Am Resp Crit Care Med. 2001;164:1885-9.
15. Lynch JP, Ma YL, Koss MN, White ES. Pulmonary sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med. 2007;28:53-74.
16. Nunes H, Brillet PY, Valeyre D, Brauner MW, Wells AU. Imaging in sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med. 2007;28:102-20.
17. Nunes H, Humpbert M, Capron F, Brauner M, Sitbon O, Battesti J-P, et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. Thorax. 2006;61:68-74.
18. Shlobin OA, Nathan S. Management of end-stage sarcoidosis: pulmonary hypertension and lung transplantation. Eur Respir J. 2012;39:1520-33.
19. Baughman RP, Culver DA, Cordova FC, et al. Bosentan for sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a double-blind placebo controlled randomized trial. Chest. 2014;145:810-7.
20. Judson MA. Extrapulmonary sarcoidosis. Semin in Resp Crit Care Med. 2007;28:83-101.
21. Rao DA, Dellaripa PF. Extrapulmonary manifestations of sarcoidosis. Rheum Dis Clin North Am. 2013;39:277-97.
22. Dubrey SW, Sharma R, Underwood R, Mittal T. Cardiac sarcoidosis: diagnosis and management. Postgrad Med J. 2015;91:384-94.
23. Vucinic V, Skodric-Trifunovic V, Ignjatovic. How to diagnose and manage difficult problems of calcium metabolism in sarcoidosis: an evidence-based review. Curr Opin Pulm Med. 2011;17:297-302.
24. von Bartheld MB, Dekkers OM, Szlubowski A, et al. Endosonography vs conventional bronchoscopy for the diagnosis of sarcoidosis: the GRANULOMA randomized clinical trial. JAMA. 2013;309:2457-64.
25. Mostard RL, van Kroonenburgh MJ, Drent M. The role of the PET scan in the management of sarcoidosis. Curr Opin Pulm Med. 2013;19:538-44.
26. Baughman RP, Lower EE. Medical therapy of sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med. 2014;35:391-406.
27. Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2000;17:60-6.
28. Cremers JP, Drent M, Bast A, et al. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. Curr Opin Pulm Med. 2013;19:545-61.
29. Baughman RP, Drent M, Kavuru MS, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:795-802.
30. Drent M, Cremers JP, Jansen TL, Baughman RP. Practical eminence and experience-based recommendations for use of TNF-alfa inhibitors in sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2014 Jul 8;31(2):91-107.
31. Shah L. Lung transplantation in sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med. 2007;28:134-40.

Tromboembolismo Pulmonar

16

Gustavo Faibischew Prado

SUMÁRIO

Figura 1. Representação esquemática de tromboembolismo pulmonar.

Definição e epidemiologia

O tromboembolismo pulmonar é uma condição clínica comum frequentemente associada a significativa morbidade e mortalidade[1]. É definido pela obstrução de um ou mais ramos da circulação arterial pulmonar por um êmbolo originado (ou carreado) por meio da circulação venosa sistêmica, sobretudo dos territórios venosos da pelve e membros inferiores (Figura 1).

Muito embora a causa mais frequente de embolia pulmonar seja a impactação de trombos (coágulos), razão por que se assume a sinonímia entre embolia pulmonar e tromboembolismo pulmonar (TEP), existem diversas outras causas para essa afecção clínica, listadas a seguir (Quadro 1), de acordo com a natureza do material de impactação.

Em relação à sua epidemiologia, existe certa dificuldade intrínseca de aferição de registros de incidência de TEP, explicada principalmente pela ampla variação na apresentação clínica (desde diagnósticos incidentais em pacientes assintomáticos até casos catastróficos de insuficiência respiratória aguda, choque e morte súbita). Os dados de incidência, que possivelmente subestimam a ocorrência dessa enfermidade, são bastante heterogêneos, compostos principalmente a partir de estudos de prontuários hospitalares, atestados de óbitos e relatórios de autópsias.

Nos Estados Unidos, estima-se a incidência entre 200.000 a 300.000 casos por ano em pacientes hospitalizados, com uma taxa estimada de incidência de 69 casos para cada 100.000 habitantes/ano[2]. No Brasil, boa parte dos estudos epidemiológicos sobre TEP baseou-se em registros de autópsias, apontando prevalência de TEP entre 3,9 a 19,1%[3,4].

Fisiopatologia e fatores de risco

A maioria dos êmbolos pulmonares advém da fragmentação e desprendimento de trombos venosos formados em veias profundas da pelve e membros inferiores. A formação de trombos é favorecida por condições classi-

Quadro 1. Causas de embolia pulmonar, conforme natureza do material de embolização e condição clínica mais associada

Material embolizado	Condição clínica associada
Trombo (tromboembolismo pulmonar)	Pós-operatórios, imobilizações, trombofilias
Gordura (embolia gordurosa)	Fratura e manipulação cirúrgica de ossos longos
Líquido amniótico e debris fetais (embolia amniótica)	Trabalho de parto e parto (vaginal e cesárea)
Trombos infectados (embolia séptica)	Tromboflebite infecciosa das veias jugulares, abscessos hepáticos e pélvicos
Adesivos (fibrina e cianoacrilatos) e xenomateriais de cimentação (metilmetacrilatos)	Procedimentos de embolização vascular, osteossínteses, fixação de próteses ortopédicas, vertebroplastias percutâneas

camente descritas como a tríade de Virchow: estase venosa, hipercoagulabilidade e alterações vasculares[5]. Esses fatores predisponentes, descritos em 1856, ainda são amplamente aceitos e, de certa forma, agrupam muito bem cada condição clínica associada ao TEP (Figura 2).

Entre esses fatores de risco, os mais fortemente associados à ocorrência de fenômenos tromboembólicos – e suas respectivas estimativas de risco (*odds ratio*, OR) são os seguintes: grandes cirurgias, especialmente neurocirurgias, cirurgias ortopédicas, cardiovasculares, transplante renal e cirurgias oncológicas torácicas, abdominais e pélvicas (OR 18,95), neoplasia em atividade (OR 14,64), doença neurológica resultando em imobilidade (OR 6,10), hospitalizações por afecções clínicas agudas em geral (OR 5,07), internação em instituições de longa permanência ou *hospices* (OR 4,63), traumas e fraturas (OR 4,56), gestação e puerpério (OR 4,24), uso de contraceptivos orais (OR 4,03), antecedente de tromboembolismo venoso (OR 2,9), reposição hormonal combinada (OR 2,53), reposição estrogênica (OR 1,82), reposição progestagênica (OR 1,20) e obesidade (OR 1,08). Para algumas dessas condições predisponentes (especialmente os estados perioperatórios), podem haver cofatores de risco adicional, como a idade acima de 65 anos, tabagismo atual e obesidade[6,7]. Fatores de risco menos frequentes já reconhecidos são o uso de cateteres de longa permanência e marca-passos transvenosos, doença de Behçet, doença celíaca, trombocitopenia induzida por heparina e outras trombocitopenias imunes, hiper-homocisteinemia, hipertireoidismo, doenças inflamatórias intestinais, coagulação intravascular disseminada, doenças mieloproliferativas (p. ex., policitemia vera e trombocitopenia essencial), doença renal crônica, síndrome nefrótica, hemoglobinúria paroxística noturna, artrite reumatoide, síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono, tromboangeíte obliterante, púrpura trombocitopênica trombótica, anemia falciforme, lúpus eritematoso sistêmico, granulomatose com poliangeíte, uso de alguns fármacos (talidomida, lenalidomida, tamoxifeno), trombose venosa superficial e trombofilias, sumarizadas no Quadro 2. Embora frequentemente citadas como fatores de risco, as viagens aéreas prolongadas conferem um risco pequeno, reportado em cerca de um evento de tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda ou TEP) a cada 4.656 voos[8,9].

Figura 2. Tríade de Virchow: estase venosa, hipercoagulabilidade e alterações vasculares.

Manifestações clínicas e prognóstico

As manifestações clínicas do TEP podem ser extremamente variáveis, desde quadros assintomáticos até condições potencialmente fatais, como a insuficiência respiratória aguda e o choque por falência aguda do ventrículo direito (VD). De maneira geral, tendem a ser tanto mais intensas quanto maior for a área do território arterial pulmonar acometido. Excluindo os casos de diagnóstico incidental, os sintomas mais frequentes são dispneia, geralmente súbita, dor torácica e tosse, presentes em cerca de 80% dos pacientes[13]. Os sinais clínicos mais frequentemente descritos (muito embora bastante inespecíficos) são taquipneia e taquicardia. Sinais consistentes com diagnóstico de trombose venosa profunda (TVP) são flagrados em mais de 25% dos pacientes (Tabela 1).

Os infartos pulmonares (necrose isquêmica de subsegmentos pulmonares periféricos) são evoluções pouco frequentes no TEP (cerca de 10% dos casos), normalmente associadas a eventos mais extensos (com acometimento de pequena circulação distal) e presença de doenças de base, como infecções pulmonares e insuficiência cardíaca (IC)[13].

Quadro 2. Condições de trombofilia reconhecidas como fatores de risco para tromboembolismo pulmonar, conforme efeito[6,10-12]

Deficiência de fatores anticoagulantes	Elevação de fatores pró-coagulantes	Redução da contrarregulação de proteínas pró-coagulantes	Mecanismos diversos*
Deficiência de antitrombina	Elevação do fator I (hiperfibrinogenemia)	Fator V de Leiden	Anticorpos antifosfolípide (anticardiolipina, anticoagulante lúpico, entre outros)
Deficiência de Proteína S	Elevação do fator II (hiperprotrombinemia)	Resistência à proteína C ativada	
Deficiência de proteína C	Elevação dos fatores VII, VIII, IX e IX e fator de von Willebrand	Mutação do gene da protrombina	

* Inibição de vias naturais de anticoagulação, inibição da fibrinólise, disfunção endotelial, entre outras não completamente esclarecidas.

Tabela 1. Sinais e sintomas mais frequentes descritos em pacientes com TEP confirmado[14-16]

Sintomas	Frequência (%)
Dispneia	72-78
Dor torácica ventilatório-dependente	38-66
Tosse	19-37
Empastamento das panturrilhas	28-38
Dor na perna	26
Hemoptise	4-13
Palpitações	10
Chiado no peito	9
Síncope	6
Dor anginosa	4
Sinais	**Frequência (%)**
Taquipneia	39-70
Crepitações pulmonares	51
Hipóxia	35
Taquicardia	30-33
Quarta bulha cardíaca	24
Hiperfonese do componente pulmonar da segunda bulha	23
Sinais clínicos de trombose venosa profunda	11-22
Sudorese profusa	11
Febre	7
Sibilos pulmonares	5
Sinal de Homans*	4
Atrito pleural	3
Terceira bulha cardíaca	3
Cianose	1

* Dor na panturrilha à dorsiflexão forçada do pé.

Alguns achados clínicos e alterações de exames complementares são de especial importância por conferirem pior prognóstico ao paciente, como a hipotensão e o choque, a idade superior a 70 anos, a presença de doenças subjacentes graves como câncer, IC e doença pulmonar obstrutiva crônica, além de evidência eletrocardiográfica, ecocardiográfica, tomográfica ou laboratorial (marcadores de necrose miocárdica e peptídeo natriurético tipo B) de sofrimento cardíaco (Tabela 2).

Métodos diagnósticos complementares

Gasometria

A maioria dos pacientes com TEP apresenta hipoxemia e hipocapnia, com gradiente alvéolo-arterial alargado[20]. Embora a ausência de hipoxemia não exclua a possibilidade do diagnóstico de TEP, é um parâmetro pertinente para avaliar a gravidade do paciente e orientar condutas terapêuticas específicas.

Eletrocardiografia

O eletrocardiograma (ECG) pode fornecer informações importantes acerca de diagnósticos diferenciais, sobretudo quando evidencia sinais sugestivos de síndromes coronarianas agudas. O padrão mais frequente é o ECG normal (32-53%); entre aqueles que apresentam traçados anormais, o padrão mais frequentemente encontrado é de taquicardia sinusal (31-37%). Fibrilação atrial pode ser vista em cerca de 5 a 8% dos casos[13]. Atraso de condução (ou bloqueio) de ramo direito é um achado bastante variável (6-69%)[21], e aparentemente supervalorizado. O sinal "clássico" $S_1Q_3T_3$ (onda S profunda em DI, Onda Q em DIII e inversão de onda T em DIII) é visto em apenas

Tabela 2. Fatores prognósticos para o risco de morte em pacientes com tromboembolismo pulmonar[17,18]

Marcador	OR (IC 95%)
Elevação de troponina I ou troponina T	9,44 (4,14-21,49)
Estado mental alterado	6,8 (2-25,5)
Choque cardiogênico	3,5 (1,4-9)
Câncer	3,1 (1,3-7,2)
BNP (cada elevação de 250 ng/L)	1,3 (1,1-1,6)
Razão VD/VE (cada elevação de 0,1 a partir de 1,0)	1,2 (1,1-1,4)

BNP: peptídeo natriurético tipo B; Razão VD/VE: razão entre os maiores diâmetros (perpendiculares ao eixo cardíaco ápico-basal) do ventrículo direito e esquerdo, medidos em cortes axiais ou em reformatação de quatro câmaras[19].

Quadro 2. Condições de trombofilia reconhecidas como fatores de risco para tromboembolismo pulmonar, conforme efeito[6,10-12]

Deficiência de fatores anticoagulantes	Elevação de fatores pró-coagulantes	Redução da contrarregulação de proteínas pró-coagulantes	Mecanismos diversos*
Deficiência de antitrombina	Elevação do fator I (hiperfibrinogenemia)	Fator V de Leiden	Anticorpos antifosfolípide (anticardiolipina, anticoagulante lúpico, entre outros)
Deficiência de Proteína S	Elevação do fator II (hiperprotrombinemia)	Resistência à proteína C ativada	
Deficiência de proteína C	Elevação dos fatores VII, VIII, IX e IX e fator de von Willebrand	Mutação do gene da protrombina	

* Inibição de vias naturais de anticoagulação, inibição da fibrinólise, disfunção endotelial, entre outras não completamente esclarecidas.

Tabela 1. Sinais e sintomas mais frequentes descritos em pacientes com TEP confirmado[14-16]

Sintomas	Frequência (%)
Dispneia	72-78
Dor torácica ventilatório-dependente	38-66
Tosse	19-37
Empastamento das panturrilhas	28-38
Dor na perna	26
Hemoptise	4-13
Palpitações	10
Chiado no peito	9
Síncope	6
Dor anginosa	4
Sinais	**Frequência (%)**
Taquipneia	39-70
Crepitações pulmonares	51
Hipóxia	35
Taquicardia	30-33
Quarta bulha cardíaca	24
Hiperfonese do componente pulmonar da segunda bulha	23
Sinais clínicos de trombose venosa profunda	11-22
Sudorese profusa	11
Febre	7
Sibilos pulmonares	5
Sinal de Homans*	4
Atrito pleural	3
Terceira bulha cardíaca	3
Cianose	1

* Dor na panturrilha à dorsiflexão forçada do pé.

Alguns achados clínicos e alterações de exames complementares são de especial importância por conferirem pior prognóstico ao paciente, como a hipotensão e o choque, a idade superior a 70 anos, a presença de doenças subjacentes graves como câncer, IC e doença pulmonar obstrutiva crônica, além de evidência eletrocardiográfica, ecocardiográfica, tomográfica ou laboratorial (marcadores de necrose miocárdica e peptídeo natriurético tipo B) de sofrimento cardíaco (Tabela 2).

Métodos diagnósticos complementares

Gasometria

A maioria dos pacientes com TEP apresenta hipoxemia e hipocapnia, com gradiente alvéolo-arterial alargado[20]. Embora a ausência de hipoxemia não exclua a possibilidade do diagnóstico de TEP, é um parâmetro pertinente para avaliar a gravidade do paciente e orientar condutas terapêuticas específicas.

Eletrocardiografia

O eletrocardiograma (ECG) pode fornecer informações importantes acerca de diagnósticos diferenciais, sobretudo quando evidencia sinais sugestivos de síndromes coronarianas agudas. O padrão mais frequente é o ECG normal (32-53%); entre aqueles que apresentam traçados anormais, o padrão mais frequentemente encontrado é de taquicardia sinusal (31-37%). Fibrilação atrial pode ser vista em cerca de 5 a 8% dos casos[13]. Atraso de condução (ou bloqueio) de ramo direito é um achado bastante variável (6-69%)[21], e aparentemente supervalorizado. O sinal "clássico" $S_1Q_3T_3$ (onda S profunda em DI, Onda Q em DIII e inversão de onda T em DIII) é visto em apenas

Tabela 2. Fatores prognósticos para o risco de morte em pacientes com tromboembolismo pulmonar[17,18]

Marcador	OR (IC 95%)
Elevação de troponina I ou troponina T	9,44 (4,14-21,49)
Estado mental alterado	6,8 (2-25,5)
Choque cardiogênico	3,5 (1,4-9)
Câncer	3,1 (1,3-7,2)
BNP (cada elevação de 250 ng/L)	1,3 (1,1-1,6)
Razão VD/VE (cada elevação de 0,1 a partir de 1,0)	1,2 (1,1-1,4)

BNP: peptídeo natriurético tipo B; Razão VD/VE: razão entre os maiores diâmetros (perpendiculares ao eixo cardíaco ápico-basal) do ventrículo direito e esquerdo, medidos em cortes axiais ou em reformatação de quatro câmaras[19].

6-15% dos casos, e um estudo demonstrou não ter havido diferença na incidência desse padrão anormal entre pacientes com e sem o diagnóstico confirmado de TEP[22]. Um padrão anormal sugestivo de sobrecarga ou disfunção de câmaras direitas encontrado em cerca de 19% dos pacientes, QR em V1, parece estar relacionado a pior prognóstico, embora sua sensibilidade seja baixa[23].

Radiografia de tórax

A radiografia de tórax não tem boa acurácia para diagnóstico de TEP, mas pode (com boa custo-efetividade, rápida execução e baixo risco) diagnosticar algumas afecções agudas potencialmente graves, sobretudo o pneumotórax[24]. Os achados mais comuns são atelectasias laminares nas bases, elevação da cúpula diafragmática e derrame pleural, geralmente pequeno. Podem-se observar sinais clássicos (embora infrequentes) como a oligoemia regional (sinal de Westermark), o aumento das artérias pulmonares centrais (sinal de Fleischner) e a presença de opacidade periférica triangular de base pleural (cunha de Hampton)[25], ainda que esses achados não se mostrem mais prevalentes em pacientes com TEP, quando comparados a pacientes avaliados com outros diagnósticos[26].

Dímero D

O dímero D, um produto da degradaçãoda fibrina e marcador de fibrinólise endógena, é um marcador sanguíneo bastante sensível (95%), estando frequentemente elevado nos pacientes com diagnóstico de tromboembolismo, mas dada a sua baixa especificidade (40%) também se mostra aumentado em diversas outras condições clínicas, como pós-operatório, gestação puerpério, câncer, doença renal crônica, sepse, entre outras. É importante ressaltar que valores elevados podem ser encontrados em idosos acima de 75 anos, mesmo sem doenças. Dadas as características do teste (alta sensibilidade e baixa especificidade), pode ser útil (especialmente quando inferior a 500 μg/L, pelo método de ELISA quantitativo) para afastar a hipótese de TEP em casos de baixa probabilidade clínica[27]. A utilidade desse teste é limitada em situações em que a probabilidade pré-teste de tromboembolismo pulmonar é alta.

Cintilografia pulmonar

A cintilografia de ventilação e perfusão (V/Q) é um método diagnóstico de medicina nuclear que consiste na administração endovenosa de um radiofármaco (normalmente ^{99}Tc em macroagregado de albumina) para avaliação da perfusão pulmonar (e eventuais áreas de falhas perfusionais sugestivas de TEP) pareada à administração de um radiomarcador de ventilação. A importância da avaliação da ventilação advém da baixa especificidade de falhas perfusionais para o diagnóstico de TEP[28,29].

Diversos critérios de interpretação da cintilografia V/Q já foram propostos, dos quais se destacam os critérios PIOPED modificados (Quadro 3) por apresentarem maiores valores preditivos positivo e negativo. É importante destacar que situações como os testes de probabilidade intermediária (ou testes "não diagnósticos") ou grandes discordâncias entre a probabilidade clínica (pré-teste) e a probabilidade diagnóstica determinada pela cintilografia impõem a realização de métodos diagnósticos adicionais de maior sensibilidade e especificidade[30]; além disso, a presença de opacidades radiográficas ou o antecedente de morbidade cardiopulmonar aumentam sobremaneira a ocorrência de cintilografias V/Q de probabilidade intermediária ou não diagnósticas, podendo segundo alguns autores servir como critérios de triagem para esse método. Como vantagens, oferece doses baixas de radiação ionizante (p. ex., inferiores a 1,5 mSv de dose sobre as mamas, aproximadamente um décimo da dose de uma angiotomografia[31]), além de não demandar o uso de contraste iodado[32].

Arteriografia pulmonar

A arteriografia pulmonar, exame considerado padrão ouro no diagnóstico de tromboembolismo pulmonar, é um método invasivo, com baixa morbimortalidade, mas exige estrutura de alta complexidade, o que limita sua disponibilidade fora de grandes centros. Seu emprego como método inicial de avaliação se reserva, portanto, para pacientes que se apresentem com instabilidade hemodinâmica (TEP maciço), com contraindicação ao uso de trombolíticos e que venham a se beneficiar de procedimentos endovasculares (trombectomia, fragmentação do trombo). Em pacientes estáveis, sua indicação se reserva à elucidação diagnóstica em pacientes com exames anteriores (angiotomografia e cintilografia) inconclusivos, ou aos casos em que ocorra dissociação entre o achado deles e a hipótese clínica[25].

Angiotomografia pulmonar

Uma angiotomografia pulmonar (Figuras 3 e 4), exame tomográfico realizado com a administração de contraste iodado (aproximadamente 120 mL) através de veia periférica, quando realizado segundo critérios de qualidade (administração do meio de contraste através de bomba automatizada, opacificação do tronco da artéria pulmonar superior a 150 Unidades Hounsfield e idealmente próxima a 200UH, aquisição em equipamento multidetector apropriado) tem acurácia suficiente para descartar a hipótese de TEP, independentemente da probabilidade pré-teste. Sob condições adequadas, a angiotomografia de tórax apresenta sensibilidade e especificidade superiores a 90%, além de grande concordância interobservador para trombos até artérias segmentares. As vantagens da angiotomografia de tórax sobre a cintilografia residem no fato de fornecer um laudo binário (exame positivo ou negativo para tromboembolismo pulmonar até os segmentos e subsegmentos observados), além de ter excelente resolução espacial, o que possibilita a avaliação de comorbidades torácicas e subsidia diagnósticos diferenciais[34].

Quadro 3. Níveis de probabilidade de tromboembolismo pulmonar (TEP) baseados nos achados de cintilografia de ventilação e perfusão pulmonar (critérios PIOPED modificados)[33]

Probabilidade de TEP	Achados
Alta probabilidade	Presença de duas ou mais grandes falhas perfusionais em áreas ventiladas, ou grandes falhas de perfusão com radiografia normal Qualquer defeito de perfusão substancialmente maior do que a anormalidade radiográfica
Probabilidade intermediária	Vários defeitos de perfusão (em áreas ventiladas), mas com opacidades radiográficas associadas Até duas falhas perfusionais pequenas com radiografia normal Tripla concordância (segmento não perfundido, não ventilado e com opacidade radiográfica) Exame sem critérios definidores de alta ou baixa probabilidade
Baixa probabilidade	Falhas de perfusão não segmentares: derrame pleural, obliteração do recesso costofrênico, cardiomegalia, diafragma elevado, aorta ectásica Qualquer falha de perfusão com substancialmente maior anormalidade radiográfica Áreas ou segmentos com defeitos pareados de ventilação e perfusão, com radiografia de tórax normal
Exame normal	Ausência de defeitos perfusionais

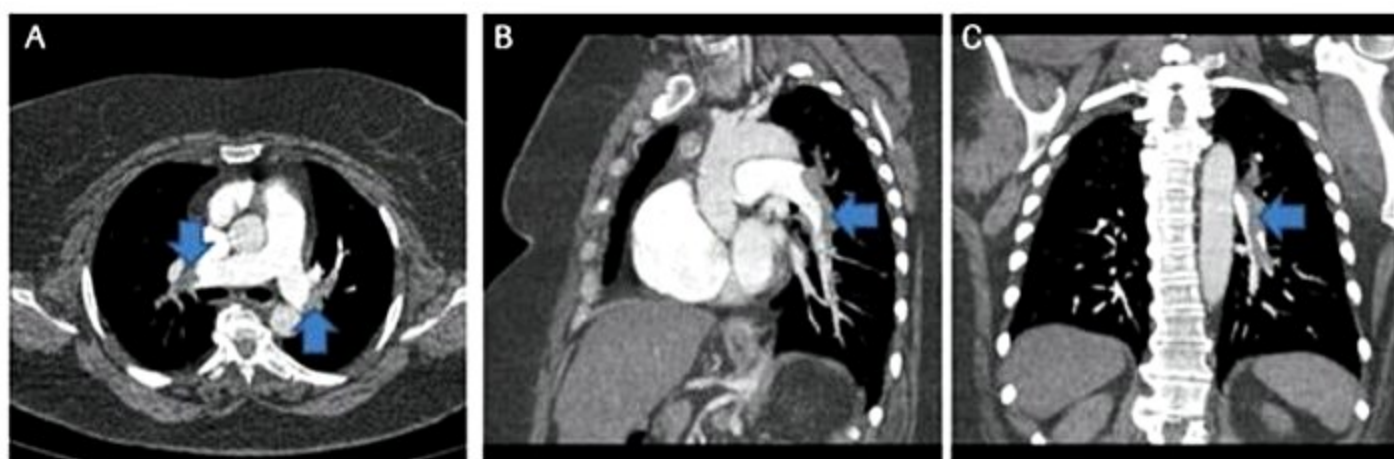



Figura 3. Imagem axial de angiotomografia de tórax (A) em que se observam falhas de enchimento pelo meio de contraste (setas) em ambas artérias pulmonares principais; as reformatações sagital (B) e coronal (C) evidenciam o defeito do preenchimento da artéria pulmonar esquerda (*setas*) pelo meio de contraste.

Figura 4. Imagem axial de angiotomografia de tórax em que se observa uma grande falha de enchimento pelo meio de contraste (*setas*) em ambas artérias pulmonares principais, conferindo o aspecto descrito como tromboembolismo "a cavaleiro".

A despeito das vantagens conferidas pela ampla disponibilidade e grande acurácia, a angiotomografia de tórax apresenta alguns aspectos passíveis de crítica. Em populações de baixo risco de TEP, o exame pode apresentar aproximadamente 6 a 10% de resultados falsos-positivos, levando ao diagnóstico de pseudodoença (*overdiagnosis*) e aos riscos, custos e inconveniências de uma anticoagulação prolongada[28]. Falhas de enchimento em ramos subsegmentares, sobretudo se inferiores a 3 mm apresentam-se como potenciais cenários de falsos-positivos, além de estarem relacionadas a menores concordâncias inter-examinadores[35]. A dose de radiação ionizante de um exame é de cerca de 10 mSv, o que pode teoricamente estar associado a um aumento da incidência de neoplasia fatal em aproximadamente um caso em 500 exames[36,37]; esse risco pode ser ainda maior em mulheres em razão da maior dose biológica de radiação sobre os tecidos mamários[38]. Complicações agudas do exame incluem reações anafilactoides de intensidades variáveis ao contraste (em cerca de 12% dos exames), à semelhança da arteriografia pulmonar. Reações graves podem ocorrer em 0,04 a 0,22% dos exames[39]. Fatores de risco incluem eventos adversos em exposição a meio de contraste iodado e alergia a frutos do mar. Cerca de 15% dos pacientes submetidos a angiotomografias desenvolvem nefropatia por contraste (definida como aumento de 25% na creatinina sérica basal em 2 a 7 dias do exame[40]); fatores de risco incluem doença renal crônica, diabete melito, desidratação, IC, uso concomitante de drogas nefrotóxicas e idade acima de 70 anos[41].

Ressonância magnética do tórax

A imagem por ressonância magnética, considerada durante muitos anos como um método diagnóstico meramente experimental na rotina investigativa de pacientes com suspeita de TEP, evoluiu sobremaneira na última década graças a diversas melhorias técnicas, trazendo esse método como uma alternativa livre de radiação para a tomografia computadorizada na prática clínica[42]. O estudo da circulação arterial pulmonar por ressonância magnética (angiorressonância) alia também outro aspecto oportuno, que é o uso do gadolínio como meio de contraste, interessante nas situações em que o histórico de alergia ao contraste iodado torna a angiotomografia um procedimento diagnóstico potencialmente perigoso[25]. Além disso, inicialmente, a angiorressonância foi vista também como uma ferramenta promissora para a abordagem diagnóstica de pacientes com suspeita de tromboembolismo pulmonar portadores de insuficiência renal, a fim de se evitar a nefrotoxicidade de meios de contraste iodados. Uma publicação de 2008, no entanto, descreveu uma série de casos de fibrose sistêmica nefrogênica atribuída ao gadolínio, tornando desde então o uso desse meio de contraste para ressonância desaconselhado em pacientes com disfunção renal[43].

O rendimento diagnóstico, as limitações técnicas e a acurácia da angiorressonância na investigação de tromboembolismo pulmonar foram avaliados por meio de um estudo prospectivo multicêntrico publicado no ano de 2010 (PIOPED III)[44]. Quanto aos aspectos técnicos de qualidade dos exames, as angiorressonâncias eram tecnicamente inadequadas em 25% dos pacientes na média entre centros, variando de 11 a 52% nos diferentes centros. Incluindo esses pacientes com imagens tecnicamente inadequadas, a angiografia por ressonância magnética identificou 57% dos casos de embolia pulmonar. Mesmo considerando apenas os casos em que os exames eram tecnicamente adequados, a angiorressonância apresentou uma sensibilidade de 78% e uma especificidade de 99%. A conclusão dos autores foi que a angiografia pulmonar por ressonância magnética deve ser considerada apenas em centros que rotineiramente realizam-no bem e apenas para os pacientes para os quais os testes padrão (angiotomografia ou cintilografia V/Q) sejam contraindicados.

Ultrassonografia (USG) venosa dos membros inferiores

A USG venosa dos membros inferiores é um método de imagem interessante para o diagnóstico de trombose venosa profunda (TVP) dos membros inferiores, uma condição não infrequentemente associada ao tromboembolismo pulmonar e que, se confirmada, já indica por si só a necessidade de terapia anticoagulante. Com as vantagens da portabilidade, baixo custo, ausência de radiação ionizante e possibilidade de pronta repetição, apresenta acurácia de superior a 95% para detecção de trombos nos territórios venosos da coxa, com desempenho um pouco mais limitado na avaliação de trombos poplíteos. Baseia-se na observação de colapsabilidade (preservada) da veia íntegra à compressão com o transdutor e do achado de ausência de colapso venoso (parcial ou total, a depender da extensão e comprometimento luminal pelo trombo) nos casos de TVP. Achados adicionais de TVP são a distensão venosa e a ausência de fluxo pelo método Doppler em cores, particularmente úteis para veias bastante profundas, como em indivíduos obesos ou na avaliação do território pélvico[45-47].

Abordagem diagnóstica dos casos suspeitos de tromboembolismo pulmonar

Dadas a ampla variedade de apresentações clínicas (desde o achado incidental de tromboembolismo em pacientes assintomáticos até casos dramáticos de morte súbita por tromboembolismo pulmonar maciço), baixa especificidade dos sinais e sintomas e as limitações dos métodos diagnósticos disponíveis (sobretudo as grandes variações de seus valores preditivos em cenários de diferentes probabilidades clínicas), diversas diretrizes e consensos nacionais e internacionais sugerem que a abordagem diagnóstica de pacientes com suspeita clínica de tromboembolismo pulmonar seja guiada por algoritmos[25,48,49]. Os objetivos desses algoritmos são a rápida identificação de pacientes com TEP – para o início imediato do tratamento anticoagulante (e menor risco de deterioração hemodinâmica ou recorrência fatal) – e a exclusão segura dessa possibilidade diagnóstica nos demais pacientes com um mínimo de testes adicionais, a um baixo custo e limitado risco de iatrogenia. Nesse tópico, apresentaremos uma visão simplificada da abordagem estruturada de casos suspeitos de TEP.

O atual manejo diagnóstico da suspeita clínica de tromboembolismo pulmonar se fundamenta inicialmente na avaliação da probabilidade clínica de TEP por meio da aplicação de escores validados, que em última instância preveem objetivamente a probabilidade pré-teste de TEP. Entre os escores formulados com essa finalidade, destacam-se o de Wells e o de Genebra revisado; ambos com acurácia diagnóstica semelhante (Quadro 4). As versões revisadas dos escores buscaram eliminar as situações de "probabilidade intermediária", visando caracterizar os pacientes de forma dicotômica entre situações de baixa probabilidade ("TEP provável") e alta probabilidade ("TEP improvável").

Em pacientes que se apresentem com baixa probabilidade ("TEP improvável"), a dosagem do D Dímero por um teste de alta sensibilidade deve ser solicitada. Nessa situação, dosagens inferiores a 500 µg/L (ou ao valor de corte ajustado para a idade, calculado multiplicando-se a idade por 10 µg/L, no caso de pacientes idosos[48]) excluem o diagnóstico de tromboembolismo pulmonar sem a necessidade de exames adicionais[51,52]. Caso o resultado do exame do D Dímero (quantitativo ou qualitativo) seja "positivo", esses pacientes passam a ser investigados como tendo "TEP provável".

Quadro 4. Escores de probabilidade clínica de casos suspeitos de tromboembolismo pulmonar, versões simplificadas

	Pontos
Escore de Wells	
Episódio Prévio de TEP ou TVP	1
Frequência cardíaca > 100 bpm	1
Cirurgia ou imobilização há menos de 4 semanas	1
Hemoptise	1
Neoplasia ativa	1
Sinais clínicos de TVP	1
Diagnósticos alternativos são menos prováveis que TEP	1
Categorias de probabilidade clínica	
TEP improvável	≤ 1
TEP provável	> 1
Escore de Genebra revisado	
Episódio prévio de TVP ou TEP	1
Frequência cardíaca 75-94 bpm	1
Frequência cardíaca > 95 bpm	2
Cirurgia ou fratura há menos de 1 mês	1
Hemoptise	1
Neoplasia ativa	1
Dor unilateral no membro inferior	1
Dor à palpação de veia profunda do membro inferior e edema unilateral	1
Idade > 65 anos	1
Categorias de probabilidade clínica	
TEP improvável	≤ 2
TEP provável	> 2

bpm: batimentos por minuto; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombose venosa profunda. Adaptada de van der Hulle et al., 2015[50].

Nas situações de alta probabilidade pré-teste ("TEP provável") e nos casos em que o D dímero venha a se mostrar elevado, recomenda-se a realização de um exame de imagem.

Pacientes que evocarem a suspeita clínica de trombose venosa profunda devem ser submetidos à ultrassonografia de compressão venosa dos membros inferiores. O achado de perda da colapsabilidade (total ou parcial) ou visualização de trombo no interior de veias profundas confirma o diagnóstico de TVP, que num cenário de alta probabilidade clínica de tromboembolismo pulmonar permite a assunção do diagnóstico presuntivo de TEP e indica o tratamento anticoagulante. Ainda no que diz respeito à situação de "TEP provável", pacientes sem suspeita clínica de TVP ou com o exame ultrassonográfico negativo para TVP nos membros inferiores devem ser submetidos à realização de um exame de imagem do tórax. Dada a grande acurácia, ampla disponibilidade, rápida execução e alta concordância interexaminadores, o método diagnóstico de eleição é a angiotomografia do tórax. Um resultado positivo para TEP confirma o diagnóstico, enquanto um exame negativo o afasta com segurança[53] (Figura 5).

Pacientes com insuficiência renal, antecedente de reação anafilactoide ou outro ao meio de contraste iodado podem ser investigados com cintilografia de perfusão e ventilação pulmonar. Um resultado de "alta probabilidade" na cintilografia V/Q confirma a suspeita de TEP, enquanto os demais resultados, diante de uma probabilidade de pré-teste alta, não afastam a hipótese diagnóstica, demandando investigações individualizadas, como medidas de redução do risco de evento adversos ao contraste iodado para posterior realização de angiotomografia ou indicação de angiorressonância.

Tratamento

O tratamento do tromboembolismo pulmonar pode ser dividido em duas fases: a primeira, aguda, compreende os primeiros 5 a 10 dias desde o diagnóstico; nessa fase

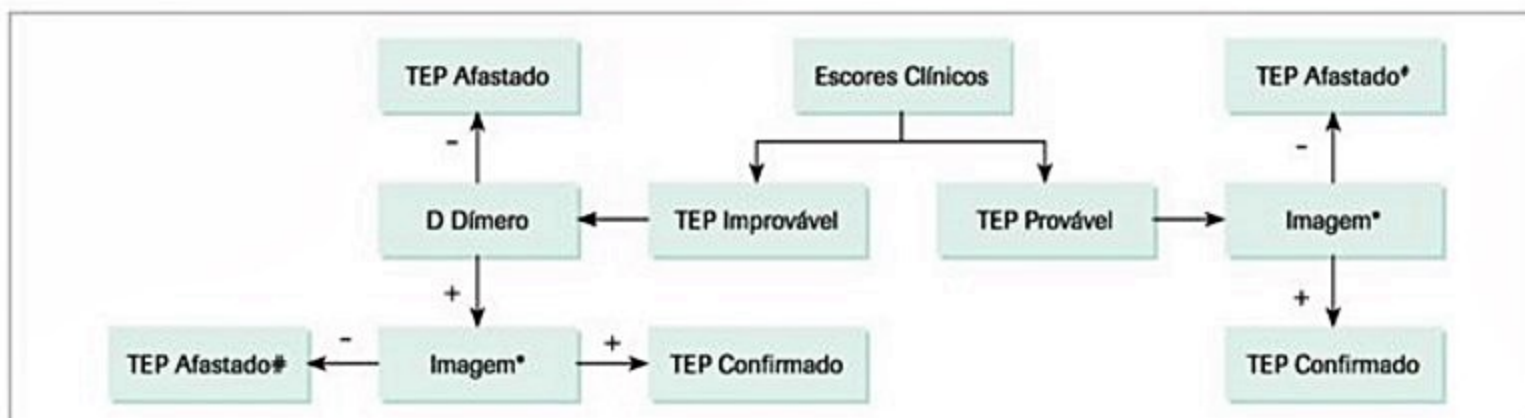



Figura 5. Abordagem diagnóstica de casos suspeitos de tromboembolismo pulmonar.

* Pode-se realizar ultrassonografia de compressão venosa dos membros inferiores, se houver suspeita clínica de trombose venosa profunda (TVP), que, se positiva, define o diagnóstico de TVP e permite diagnóstico presuntivo de TEP. Na ausência (ou resultado negativo) desse exame, submeter a angiotomografia, salvo contraindicações; #: Apenas se o exame (negativo) for uma angiotomografia ou arteriografia. No caso de cintilografia V/Q ou angiorressonância não diagnósticos (ou de baixa probabilidade de TEP), avaliar individualmente a realização de angiotomografia após preparos específicos.

TEP: tromboembolismo pulmonar.

os pacientes estão sob maior risco de progressão da extensão do trombo, recorrência de eventos tromboembólicos, deterioração hemodinâmica e óbito[54]. A segunda fase, de manutenção, segue-se aos 10 dias iniciais pós-TEP e é centrada na prevenção de recorrência; sua duração recomendada é bastante variável, dependendo da condição predisponente e da presença de fatores de risco para novos eventos tromboembólicos.

Fase aguda

O plano terapêutico do paciente com tromboembolismo pulmonar na fase aguda envolve inicialmente a avaliação (e pronta abordagem) de eventual instabilidade hemodinâmica ou insuficiência respiratória, seguida de uma adequada estratificação do risco de deterioração ou recorrência.

O início do tratamento anticoagulante deve ser precoce, muitas vezes empírico, nos casos de alta probabilidade clínica, até a confirmação de TEP por angiotomografia ou de TVP pela ultrassonografia, salvo contraindicações (Quadro 5)[52]. Nesses casos, pode-se manter o suporte clínico, aguardar a resolução ou tratar alguma contraindicação passível de correção ou instalar filtro de veia cava[53] (especialmente se houver TVP associada).

Para os casos de tromboembolismo com instabilidade hemodinâmica (TEP maciço), desde que não haja contraindicações (Quadro 6), está recomendada a trombólise[59] (com alteplase ou estreptoquinase) conjuntamente às medidas terapêuticas habituais no choque cardiogênico secundário à disfunção aguda do ventrículo direito, como ressuscitação volêmica criteriosa, suporte vasopressor e inotrópicos[60]. Essa recomendação baseia-se numa evidência escassa, visto que o único estudo controlado e aleatorizado que comparou a associação do trombolítico estreptoquinase (vs. placebo) à anticoagulação para TEP maciço foi encerrado precocemente ao ter sido constatada a mortalidade de quatro casos (100%) no braço placebo comparada a zero casos no grupo estreptoquinase[61]. Dadas questões éticas quanto ao desenho de estudos clínicos, é provável que não venham a ser executados estudos semelhantes.

Embora haja evidências marginais (diminuição no risco de deterioração hemodinâmica, sem todavia redução de mortalidade e à custa do aumento da ocorrência de sangramentos maiores) de benefícios do uso de trombolítico (tenecteplase) em pacientes com TEP ainda normotensos, mas com marcadores de disfunção de câmaras direitas (sinais ecocardiográficos ou tomográficos, assim como elevação de troponina), assim denominados como tendo "TEP submaciço"[63], tal prática ainda não se converteu em recomendação formal, dado não ter sido demonstrada redução significativa da mortalidade[64]. Um estudo direcionado à investigação do papel da trombólise com dose reduzida (50 mg) do ativador do plasminogênio tecidual (tPA, alteplase) no desenvolvimento de hipertensão pulmonar ou recorrência de evento tromboembólico de pacientes com TEP agudo demonstrou superioridade do trombolítico sobre o placebo no desfecho hipertensão pulmonar e recorrência até 6 meses, sem todavia evidenciar qualquer diferença em mortalidade[65].

Pacientes com TEP maciço que apresentem contraindicações ao uso de trombolíticos podem ser avaliados,

Quadro 5. Contraindicações ao uso de agentes anticoagulantes na fase aguda do TEP[55-58]
Absolutas
Sangramento ativo
Cirurgia recente
Acidente vascular encefálico hemorrágico recente
Coagulopatia
Trombocitopenia
Metástases de SNC de carcinoma de células renais, coriocarcinoma, melanoma e carcinoma de tireoide
Adenoma de hipófise
Relativas
Hepatopatia
Outras neoplasias primárias e metastáticas do SNC
Quedas frequentes
Hipertensão mal controlada
Acidente vascular encefálico isquêmico nas últimas 24 horas
Terapia antiplaquetária dupla
Condições sociofamiliares desfavoráveis (ausência de cuidador, incapacidade de obter ou comprar os medicamentos, falta de acesso a serviços de saúde)
Endocardite bacteriana
Sangramento digestivo ou pulmonar (por bronquiectasias) recente
SNC: Sistema nervoso central.

Quadro 6. Contraindicações ao uso de trombolíticos no TEP maciço[62]
Absolutas
Grandes cirurgias recentes
Sangramento ativo
Trauma recente (2 semanas)
Acidente vascular encefálico hemorrágico prévio
Sangramentos SNC (hemorragia subaracnóidea, hematoma extra e subdural)
Acidente vascular encefálico nos últimos 2 meses
Coagulopatia
Relativas
Gestação
Trombocitopenia
Ressuscitação cardiopulmonar prolongada
SNC: Sistema nervoso central.

conforme a disponibilidade de recursos e experiência do serviço, para tratamentos mecânicos (embolectomia, fragmentação do trombo ou aspiração do trombo) cirúrgicos ou endovasculares radiointervencionistas[47,48].

Os agentes anticoagulantes recomendados na fase aguda do TEP podem ser os seguintes: heparina não fracionada (HNF, utilizada principalmente em pacientes instáveis ou com risco elevado de sangramento), heparinas de baixo peso molecular (HBPM), inibidor de fator Xa injetável (fondaparinux) e os anticoagulantes orais antagonistas de fator Xa (apixabana, edoxabana e rivaroxabana)[52] (Tabela 3). O anticoagulante oral antitrombínico direto dabigatrana não está aprovado para uso terapêutico no TEP.

Pacientes estáveis, sem desconforto respiratório ou hipoxemia, sem marcadores de mau prognóstico ou fatores preditores de alto risco para evolução clínica desfavorável (Quadro 7) podem receber o tratamento inicial em regime ambulatorial.

Pacientes prescritos na fase aguda com HNF e HBPM devem geralmente ter seu tratamento estendido com anticoagulantes orais (varfarina ou anticoagulantes orais não inibidores da vitamina K). Aqueles que já iniciaram o tratamento com anticoagulantes orais não inibidores da vitamina K deverão, salvo contraindicações não previamente identificadas (Quadro 8), seguir o tratamento com a mesma droga.

O tratamento do tromboembolismo pulmonar na fase aguda pode ser sumarizado na Figura 6.

Fase de manutenção

O tratamento de manutenção do tromboembolismo pulmonar compreende o período arbitrariamente definido desde o limite de 10 dias do tratamento inicial até a suspensão programada, não planejada (por sangramento) ou manutenção indefinida do tratamento anticoagulante. A manutenção se explica pela necessidade de se prevenir a recorrência de eventos tromboembólicos, cujo risco dependerá de variáveis individuais, como a existência de um fator predisponente para TVP ou TEP, a possibilidade de intervenção sobre esse fator de risco, a concorrência de outros fatores e, por outro lado, o risco de complicações graves advindas do tratamento, sobretudo sangramentos maiores.

Em linhas gerais, pacientes cujo tratamento foi iniciado com rivaroxabana ou apixabana poderão seguir na fase de manutenção com a mesma droga, ajustando-se apenas o regime posológico. Pacientes que iniciaram o tratamento com heparina não fracionada, heparina de baixo peso molecular ou fondaparinux deverão ter o esquema terapêutico modificado para um tratamento com droga oral, seja um antagonista de vitamina K (varfarina, com dose suficiente para INR entre 2 e 3) ou um inibidor do fator Xa (rivaroxabana 20 mg 1x/dia ou apixabana 5 mg, 2x/dia). Não há superioridade de qualquer anticoagulante oral sobre os demais no que diz respeito às taxas de recorrência de eventos tromboembólicos, embora haja uma menor frequência de episódios de sangramento nos pacientes tratados com anticoagulantes orais não inibidores da vitamina K[49,68]. Pacientes com diagnóstico de neoplasia podem eventualmente se beneficiar da manutenção prolongada de HBPM.

O tempo de manutenção do tratamento anticoagulante recomendado para casos em que houve um fator de risco identificado (p. ex., imobilização pós-operatória) é de 3 a 6 meses, desde que o fator implicado na ocorrência do episódio tromboembólico tenha sido resolvi-

Tabela 3. Anticoagulantes aprovados para uso na fase aguda em pacientes com tromboembolismo pulmonar

Drogas		Dose na fase aguda	Duração inicial
Injetáveis	Heparina não fracionada	Dose ajustada*	Monoterapia ou mínimo de 5 dias até dose terapêutica de anticoagulante oral
	HBPM (via subcutânea)		Monoterapia ou mínimo de 5 dias até dose terapêutica de anticoagulante oral
	Enoxaparina	1,5 mg/kg/dia ou 1 mg/kg 12/12h	
	Nadroparina	171 UI/kg/dia ou 86 UI/kg 12/12h	
	Dalteparina	200 UI/kg/dia ou 100 UI/kg 12/12h	
	Tinzaparina	175 UI/kg/dia	
	Inibidor de fator Xa		Mínimo de 5 dias até dose terapêutica de anticoagulante oral
	Fondaparinux	5 mg (< 50 kg); 7,5 mg (50-100 kg); ou 10 mg (> 100 kg) cada 24h	
Orais	Inibidores de fator Xa		
	Rivaroxabana	15 mg 12/12h	3 semanas
	Apixabana	10 mg 12/12h	10 dias

* Dose inicial em *bolus* endovenoso de 80 UI/kg seguida de manutenção de dose endovenosa contínua de 18 UI/kg/h, ajustada para manter o tempo de tromboplastina parcial ativada entre 1,5 a 2 vezes o valor de referência. Alternativa: 333 UI/kg via subcutânea (dose inicial) seguida de 250 UI/kg cada 12h.
HBPM: Heparinas de baixo peso molecular; UI: unidades internacionais.
Fonte: adaptada de Pasha et al., 2010[52]; Black e Cohen, 2015[68]; Holbrook et al., 2012[47].

Quadro 7. Contraindicações ao tratamento inicial do tromboembolismo pulmonar não maciço em regime ambulatorial
Absolutas
Sangramento maior (TGI ou SNC) ativo ou recente
Alteração do nível de consciência
Insuficiência cardíaca
Hipoxemia (saturação $O_2 < 90\%$) ou taquipneia (FR > 20 ipm)
Trombocitopenia induzida por heparina
Outras trombocitopenias com contagem abaixo de 50.000 plaquetas
Cirurgia recente (até 2 semanas)
Hipertensão mal controlada (PAS > 220 mmHg ou PAD > 120 mmHg)
Relativas
Idade > 75 anos
Doenças cardiopulmonares não controladas
Contagem de plaquetas entre 50.000 e 100.000
Insuficiência renal
Má adesão ao tratamento
Condições sociofamiliares desfavoráveis (ausência de cuidador, incapacidade de obter ou comprar os medicamentos, falta de acesso a serviços de saúde)
Trombofilias
Peso > 100 kg ou < 40 kg
TGI: trato gastrintestinal; SNC: sistema nervoso central; ipm: incursões por minuto; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. Fonte: adaptado de Mos, 2009[64].

Quadro 8. Contraindicações ao uso dos anticoagulantes orais não inibidores da vitamina K no tratamento inicial do tromboembolismo pulmonar
Absolutas
Sangramento ativo ou outra contraindicação ao uso de anticoagulantes
Terapia antiplaquetária dupla
Pós-trombólise
Insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina inferior a 30 mL/min)
Gestação
Aleitamento
Relativas
Trombofilia congênita ou adquirida
Obesidade
Neoplasia ativa (exceto pele não melanoma)
Idade < 18 anos
Presença de filtro de veia cava inferior
Fonte: adaptada de Geersing, 2014[12].

TEP agudo
Paciente estável
Paciente instável
Contraindicação à anticoagulação
- HNF, ou HBPM, ou Anti-Xa*
+ Suporte clínico♦
Contraindicação à trombólise
- Trombólise
+ Embolectomia cirúrgica ou tratamento endovascular

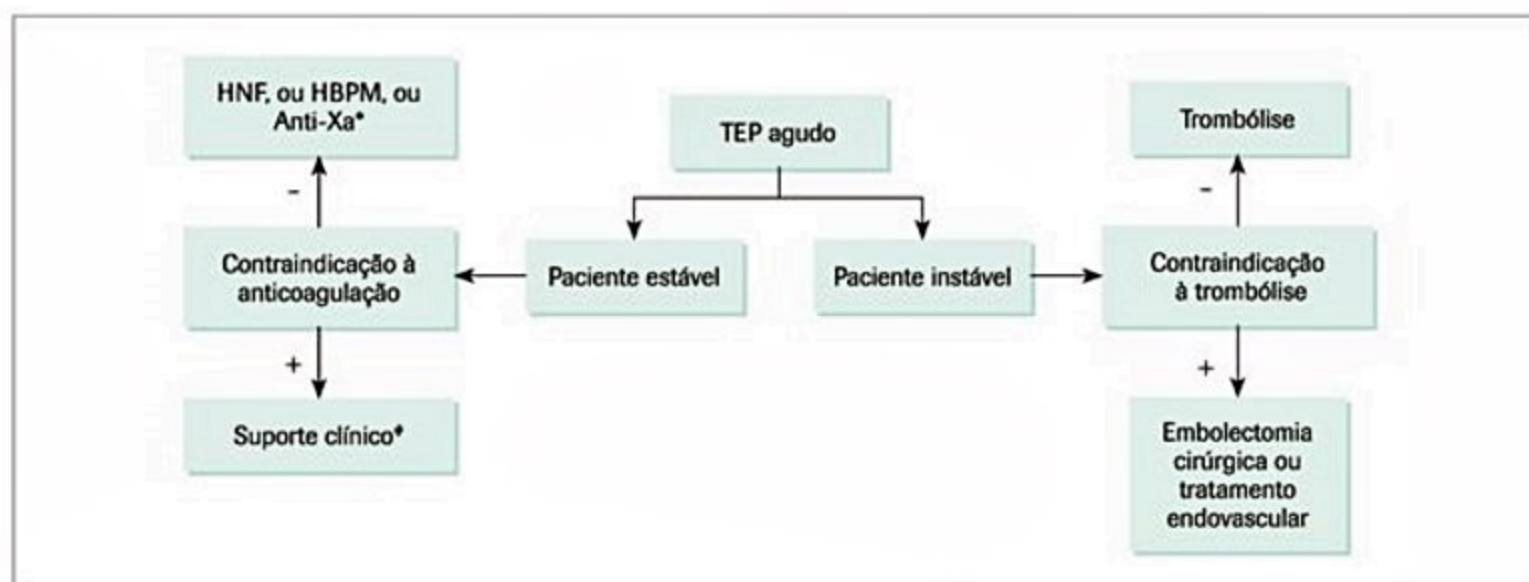



Figura 6. Abordagem terapêutica inicial do tromboembolismo pulmonar.
♦ Suporte clínico, correção/compensação (se possível) das contraindicações, considerar filtro de veia cava inferior de trombose venosa profunda.
Anti-Xa: inibidores do fator Xa orais (apixabana e rivaroxabana) ou subcutâneo (fondaparinux); HBPM: heparina de baixo peso molecular; HNF: heparina não fracionada.

do ou afastado. Diferentemente desses casos assim denominados "TEP provocados", os pacientes que apresentam tromboembolismo pulmonar sem causa aparente ("TEP não provocado"), ou aqueles cujos fatores de risco não são passíveis de resolução (sobretudo o diagnóstico de uma neoplasia ativa) devem ser anticoagulados por períodos maiores, frequentemente além dos 6 meses[69]. Entre esses casos, algumas subpopulações talvez se beneficiem de seguirem sob anticoagulação perene: os pacientes com segundo episódio de tromboembolismo venoso não provocado e os pacientes com neoplasia ativa[48,49].

O tratamento de manutenção do tromboembolismo pulmonar pode ser sumarizado na Figura 7.

TEP agudo

HBPM | HNF | Anti-Xa

Anti-Xa ou AOVK | Anti-Xa

TEP provocado?

Período indefinido* ← Não ou causa não resolvida | Sim e causa resolvida → Suspender após 3-6 meses

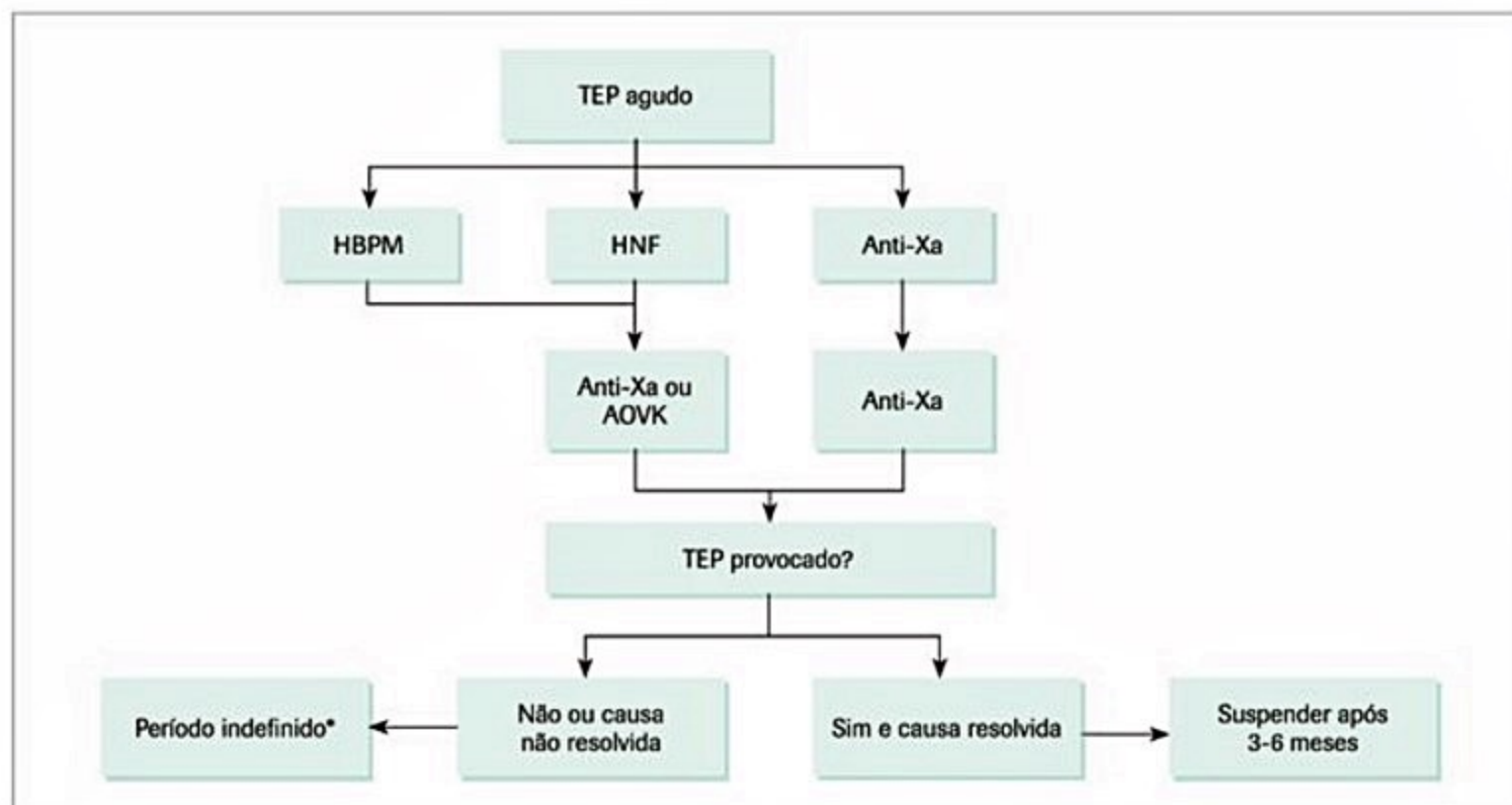



Figura 7. Abordagem terapêutica do tratamento de manutenção do tromboembolismo pulmonar.

* Considerar anticoagulação perene se segundo episódio de tromboembolismo não provocado ou neoplasia em atividade.

AOVK: antagonista de oral de vitamina K; anti-Xa: inibidores do fator Xa orais (apixabana e rivaroxabana) ou subcutâneo (fondaparinux); HBPM: heparina de baixo peso molecular; HNF: heparina não fracionada.

Referências bibliográficas

1. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. Arch Intern Med. 2003;163(14):1711-7.
2. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation. 2003;107(23 Suppl 1):14-8.
3. Epidemiologia. J Bras Pneumol. [Internet]. 2010 Mar [citado 2015 Ago 05]; 36(Suppl 1): 4-5. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132010001300002&lng=pt. http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010001300002.
4. Epidemiologia do tromboembolismo venoso. J Vasc Br. [Internet]. 2002 [citado 2015 Ago 05]; 1(2):83-4. Disponível em: www.jvascbr.com.br/02-01-02/02-01-02-83/02-01-02-83.pdf.
5. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. Br J Haematol. 2008;143(2):180-90.
6. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. Nat Rev Cardiol. 2015;12(8):464-74.
7. Courtney DM, Kline JA, Kabrhel C, Moore CL, Smithline HA, Nordenholz KE, et al. Clinical features from the history and physical examination that predict the presence or absence of pulmonary embolism in symptomatic emergency department patients: results of a prospective, multicenter study. Ann Emerg Med. 2010;55(4):307-15.
8. Dalen JE. Economy class syndrome: too much flying or too much sitting? Arch Intern Med. 2003;163(22): 2674-6.
9. Chandra D, Parisini E, Mozaffarian D. Meta analysis: travel and risk for venous thromboembolism. Ann Intern Med. 2009;151:180-90.
10. Nachman RL, Silverstein R. Hypercoagulable states. Ann Intern Med. 1993;119(8):819-27.
11. Murin S, Marelich GP, Arroliga AC, Matthay RA. Hereditary thrombophilia and venous thromboembolism. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158(5 Pt 1):1369-73.
12. Perry SL, Ortel TL. Clinical and laboratory evaluation of thrombophilia. Clin Chest Med. 2003;24:153-70.
13. Schraufnagel DE, Tsao MS, Yao YT, Wang NS. Factors associated with pulmonary infarction. A discriminant analysis study. Am J Clin Pathol. 1985;84:15-8.
14. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. Chest. 1991;100(3):598-603.
15. Miniati M, Cenci C, Monti S, Poli D. Clinical presentation of acute pulmonary embolism: survey of 800 cases. PLoS One. 2012;7(2):e30891.
16. Bajaj N, Bozarth AL, Guillot J, KojoKittah J, Appalaneni SR, Cestero C, et al. Clinical features in patients with pulmonary embolism at a community hospital: analysis of 4 years of data. J Thromb Thrombolysis. 2014;37:287-92.
17. Sanchez O, Trinquart L, Caille V, Couturaud F, Pacouret G, Meneveau N, et al. Prognostic factors for pulmonary embolism: the prep study, a prospective multicenter cohort study. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181(2):168-73.
18. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. Circulation. 2007;116(4):427-33.
19. Lu MT, Demehri S, Cai T, Parast L, Hunsaker AR, Goldhaber SZ, et al. Axial and reformatted four-chamber right ventricle-to-left ventricle diameter ratios on pulmonary CT angiography as predictors of death after acute pulmonary embolism. AJR Am J Roentgenol. 2012;198(6):1353-60.
20. Chunilal SD, Eikelboom JW, Attia J, Miniati M, Panju AA, Simel DL. Does This Patient Have Pulmonary Embolism? JAMA 2003;290:2849-2858.
21. Digby GC, Kukla P, Zhan Z-Q, Pastore CA, Piotrowicz R, Schapachnik E, et al. The value of electrocardiographic abnormalities in the prognosis of pulmonary embolism: a consensus paper. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2015;20(3):207-223.
22. Rodger M, Makropoulos D, Turek M, Quevillon J, Raymond F, Rasuli P, et al. Diagnostic value of the electrocardiogram in suspected pulmonary embolism. Am J Cardiol. 2000;86:807-9.
23. Kucher N, Walpoth N, Wustmann K, Noveanu M, Gertsch M. QR in V1-an ECG sign associated with right ventricular strain and adverse clinical outcome in pulmonary embolism. Eur Heart J. 2003;24(12):1113-9.
24. Stein PD, Athanasoulis C, Greenspan RH, Henry JW. Relation of plain chest radiographic findings to pulmonary arterial pressure and arterial blood oxygen levels in patients with acute pulmonary embolism. Am J Cardiol. 1992;69(4):394-6
25. Exames de confirmação. J Bras Pneumol. [Internet]. 2010 Mar [citado 2015 Ago 05]; 36(Suppl1):19-20. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132010001300008&lng=pt. http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010001300008.
26. Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, Chen JT, Greenspan RH, Ravin CE. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED Study. Radiology. 1993;189(1):133-6.
27. Lévesque H, Benhamou Y. Clinical use of D-dimer testing in venous thromboembolism. Rev Med Interne. 2015. pii:S0248-8663(15)00554-8.
28. Parker JA, Coleman RE, Grady E, Royal HD, Siegel BA, Stabin MG, et al. SNM practice guideline for lung scintigraphy 4.0. Journal of Nuclear Medicine Technology. 2012:40(1):57-65.
29. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II Study. Radiology. 2008:246(3):941-6.
30. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. N Engl J Med. 2006;354:2317-27.
31. Schembri GP, Miller AE, Smart R. Radiation dosimetry and safety issues in the investigation of pulmonary embolism. Semin Nucl Med. 2010;40(6):442-54.
32. Freeman LM. Don't bury the V/Q scan: it's as good as multidetector CT angiograms with a lot less radiation exposure. J Nucl Med. 2008;49:5-8.

33. Stein PD, Woodard PK, Weg JG, Wakefield TW, Tapson VF, Sostman HD, et al. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPED II Investigators. Radiology. 2007;242(1):15-21.
34. Kline JA, Kabrhel CJ. Emergency evaluation for pulmonary embolism, part 2: diagnostic approach. J Emerg Med. 2015;49(1):104-17.
35. Miller WT Jr, Marinari LA, Barbosa E Jr, Litt HI, Schmitt JE, Mahne A, et al. Small pulmonary artery defects are not reliable indicators of pulmonary embolism. Ann Am Thorac Soc. 2015;12(7):1022-9.
36. Einstein AJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S. Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. JAMA. 2007;298:317-23.
37. Health Physics Society. Radiation exposure from medical diagnostic imaging procedures Health Physics Society fact sheet. McLean: Health Physics Society; 2008.
38. Parker MS, Hui FK, Camacho MA, et al. Female breast radiation exposure during CT pulmonary angiography. AJR Am J Roentgenol. 2005;185:1228-33.
39. Delaney A, Carter A, Fisher M. The prevention of anaphylactoid reactions to iodinated radiological contrast media: a systematic review. BMC Med Imaging. 2006;6:2.
40. Sinert R, Brandler E, Subramanian RA, Miller AC. Does the current definition of contrast-induced acute kidney injury reflect a true clinical entity? Acad Emerg Med. 2012;19:1261-7.
41. Andreucci M, Faga T, Pisani A, Sabbatini M, Russo D, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy through a knowledge of Its pathogenesis and risk factors. Scientific World Journal. 2014;2014:823169.
42. Henzler T, Schmid-Bindert G, Schoenberg SO, Fink C. Diffusion and perfusion MRI of the lung and mediastinum. Eur J Radiol. 2010;76(3):329-36.
43. Ley S. Imaging pulmonary arterial Thromboembolism challenges and opportunities. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2015;23:261-71.
44. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). Ann Intern Med. 2010;152(7):434-43.
45. Lewis BD, James EM, Welch TJ, Joyce JW, Hallett JW, Weaver AL, et al. Diagnosis of acute deep venous thrombosis of the lower extremities: Prospective evaluation of color Doppler flow imaging versus venography. Radiology. 1994;192:651-5.
46. Needleman L. Update on the lower extremity venous ultrasonography examination. Radiol Clin North Am. 2014;52(6):1359-74.
47. Mani R, Regan F, Sheridan J, Batty V. Duplex ultrasound scanning for diagnosing lower limb deep vein thrombosis. Dermatol Surg. 1995;21(4):324-6.
48. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e419S-94S.
49. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2014;35(43):3033-69.
50. van der Hulle T, Dronkers CE, Huisman MV, Klok FA. Current standings in diagnostic management of acute venous thromboembolism: still rough around the edges. Blood Rev. 2015;pii:S0268-960X(15)00057-0.
51. Geersing GJ, Zuithoff NPA, Kearon C, Anderson DR, ten Cate-Hoek AJ, Elf JL, et al. Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in clinically important subgroups: individual patient data meta-analysis. 2014;348:g1340
52. Pasha SM, Klok FA, Snoep JD, Mos IC, Goekoop RJ, Rodger MA, Huisman MV. Safety of excluding acute pulmonary embolism based on an unlikely clinical probability by the Wells rule and normal D-dimer concentration: a meta-analysis. Thromb Res. 2010;125(4):e123-7.
53. Mos IC, Klok FA, Kroft LJ, DE Roos A, Dekkers OM, Huisman MV. Safety of ruling out acute pulmonary embolism by normal computed tomography pulmonary angiography in patients with an indication for computed tomography: systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2009;7(9):1491-8.
54. Hillis C, Crowther MA. Acute phase treatment of VTE: Anticoagulation, including non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. Thromb Haemost. 2015;113(6):1193-202.
55. Mandybur TI. Intracranial hemorrhage caused by metastatic tumors. Neurology. 1977;27(7):650.
56. Wakai S, Yamakawa K, Manaka S, Takakura K. Spontaneous intracranial hemorrhage caused by brain tumor: its incidence and clinical significance. Neurosurgery. 1982;10(4):437.
57. Dobromirski M, Cohen AT. How I manage venous thromboembolism risk in hospitalized medical patients. Blood. 2012;120(8):1562-9.
58. Anticoagulação na fase aguda. J Bras Pneumol. [Internet]. 2010 Mar [cited 2015 Aug 10]; 36(Suppl 1): 28-31. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132010001300010&lng=en.
59. Uso de trombolíticos e alternativas terapêuticas no paciente grave. J Bras Pneumol. [Internet]. 2010 Mar [cited 2015 Aug 10]; 36(Suppl 1): 35-38. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132010001300012&lng=en.
60. Greenwood JC, Spangler RM. Management of crashing patients with pulmonary hypertension. Emerg Med Clin North Am. 2015;33(3):623-43.
61. Jerjes-Sanchez C, Ramírez-Rivera A, de Lourdes García M, Arriaga-Nava R, Valencia S, Rosado-Buzzo A, et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial. J Thromb Thrombolysis. 1995;2(3):227-9.
62. Moorjani N, Price S. Massive pulmonary embolism. Cardiol Clin. 2013;31(4):503-18, vii.
63. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate risk pulmonary embolism. N Engl J Med. 2014;370:1402-1411.
64. Wang TF, Squizzato A, Dentali F, Ageno W. The role of thrombolytic therapy in pulmonary embolism. Blood. 2015;125(14):2191-9.
65. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M; "MOPETT" Investigators. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). Am J Cardiol. 2013;111(2):273-7.
66. Black SA, Cohen AT. Anticoagulation strategies for venous thromboembolism: moving towards a personalised approach. Thromb Haemost. 2015;114(3).
67. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e152S-e184S.
68. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2014;12(3):320-8.
69. Tratamento anticoagulante de longa duração. J Bras Pneumol. [Internet]. 2010 Mar [cited 2015 Aug 10] ; 36(Suppl 1): 32-34. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132010001300011&lng=en. http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010001300011.

Doenças da Circulação Pulmonar 17

Carmen Sílvia Valente Barbas
Eduardo da Rosa Borges
Telma Antunes
Marcos Soares Tavares
Leticia Kawano-Dourado
Alexandre Muxfeldt Ab'Saber
Vera Capelozzi
Guilherme Henrique Hencklain Fonseca
Carlos Viana Poyares Jardim
Rogério Souza

SUMÁRIO

Vasculites pulmonares

Introdução e definições

Vasculites pulmonares primárias caracterizam-se pela inflamação dos vasos pulmonares na ausência de doença reumatológica e/ou neoplásica diagnosticada (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, síndrome de Sjögren, polidermatomiosite e neoplasias) e/ou de exposição a medicações e/ou drogas ilícitas, quando, então, passam a ser classificadas como vasculites secundárias. O processo inflamatório (presença de neutrófilos na parede dos vasos pulmonares) pode acometer artérias e veias de grande, médio e pequeno calibre e capilares pulmonares. Conforme o vaso acometido, o grau do acometimento e o tipo de lesão histológica apresentada, será caracterizado o tipo de vasculite pulmonar, assim como os sintomas e os sinais radiológicos e tomográficos apresentados pelos pacientes.

Quadro clínico

Os sinais e os sintomas apresentados pelos pacientes são consequentes à isquemia e/ou ao sangramento do território pulmonar acometido. A isquemia será decorrente da inflamação da parede dos vasos pulmonares e formação de trombos aderidos à parede dos vasos, com consequente diminuição de sua luz e hipoperfusão do tecido adjacente, e o sangramento, consequente à ruptura da parede dos vasos acometidos e/ou dos aneurismas formados após o processo de reparação e/ou, ainda, consequente à capilarite pulmonar.

As vasculites pulmonares, normalmente, apresentam-se acompanhadas de sintomas e sinais sistêmicos. A forma localizada da doença é rara, mas pode ocorrer, especialmente a restrita aos seios da face e/ou aos pulmões. O acometimento sistêmico das vasculites pulmonares deve ser sempre investigado.

- Cutâneo: normalmente se apresenta na forma de púrpura e/ou lesões necróticas predominando nas extremidades, especialmente dos membros inferiores. Deve ser sempre solicitada a avaliação de um dermatologista para análise da lesão e posterior obtenção de biópsia da lesão cutânea e sua análise histológica.
- Sistema nervoso periférico: a neuropatia periférica é bastante comum nas vasculites sistêmicas, especialmente na síndrome de Churg-Strauss. Na suspeita de neuropatia periférica caracterizada pelo sintoma de formigamento, parestesia e dor em queimação nas extremidades, deverá ser solicitada eletroneuromiografia que, se alterada, indicará necessidade de realização de biópsia do nervo correspondente. No caso de acometimento dos membros inferiores, poderá ser solicitada biópsia do nervo sural.
- Rins: sempre deverá ser solicitado sedimento urinário e/ou urina tipo I, que se encontrará alterada, especialmente nos portadores de granulomatose de Wegener

e poliangeíte microscópica (leucocitúria, hematúria e proteinúria). A seguir, deverá ser solicitada avaliação da função renal por meio da medida dos níveis de ureia e creatinina, e, se estas se apresentarem em níveis normais, deverá ser solicitado *clearance* de ureia e creatinina. Se a função se apresentar alterada, deverá ser solicitada biópsia renal para verificação do tipo e do grau da lesão renal.

- Seios da face: devem ser solicitadas radiografia simples e/ou, de preferência, tomografia computadorizada dos seios da face para verificação do grau de acometimento destes, especialmente na granulomatose de Wegener. Poderá ser solicitada biópsia dos seios da face com o posterior encaminhamento do material para análise histológica e cultura.
- Olhos: deve-se solicitar avaliação de oftalmologista para exame de fundo de olho e verificação do possível acometimento vascular ocular.
- Ouvidos e mastoide: deve ser solicitada a avaliação de otorrino para verificação do acometimento, especialmente do ouvido médio, assim como tomografia computadorizada e/ou ressonância nuclear magnética das mastoides.
- Abdome: deverá ser solicitado ultrassom de abdome para verificação do fígado, do baço e dos rins. Nos casos de poliarterite nodosa, deverá ser solicitada angiografia abdominal para detecção de aneurisma e/ou estenoses dos vasos intra-abdominais.
- Sistema nervoso central: deve-se solicitar tomografia e/ou ressonância nuclear magnética cerebral para verificação da presença de possíveis massas, isquemias e/ou sangramentos cerebrais. A ressonância nuclear magnética cerebral é importante para estudo mais detalhado dos vasos cerebrais e análise de provável acometimento cerebral da doença.
- Sistema cardiovascular: deverá ser solicitado eletrocardiograma para verificação de possível presença de isquemia. Após isso, deverá ser realizado ecocardiograma para detecção de acometimento do pericárdio/miocárdio, assim como das valvas cardíacas. Deve-se pensar no diagnóstico de vasculite pulmonar nos pacientes com hemoptise e/ou sangramento alveolar e nos que apresentam nodulações e/ou opacidades pulmonares múltiplas, especialmente quando escavadas e/ou justapleurais, sobretudo quando acompanhadas de doença sistêmica.
- Sistema respiratório: a investigação diagnóstica do acometimento do sistema respiratório inclui uma radiografia de tórax de frente e de perfil para identificação dos nódulos e opacidades e/ou, ainda, do infiltrado interstício-alveolar perivascular bilateral característico da hemorragia alveolar. Após isso, deve-se solicitar uma angiotomografia de tórax para estudo da árvore vascular pulmonar e para uma melhor caracterização do parênquima pulmonar (Figuras 1A e 1B). A angiografia pulmonar somente deverá ser solicitada na suspeita de aneurismas da árvore pulmonar (como na síndrome de Behçet [Figura 2]), e a arteriografia brônquica, nos casos de hemoptise recidivante em que se opte por embolização de ramos das artérias brônquicas responsáveis pelo sangramento.

A

B

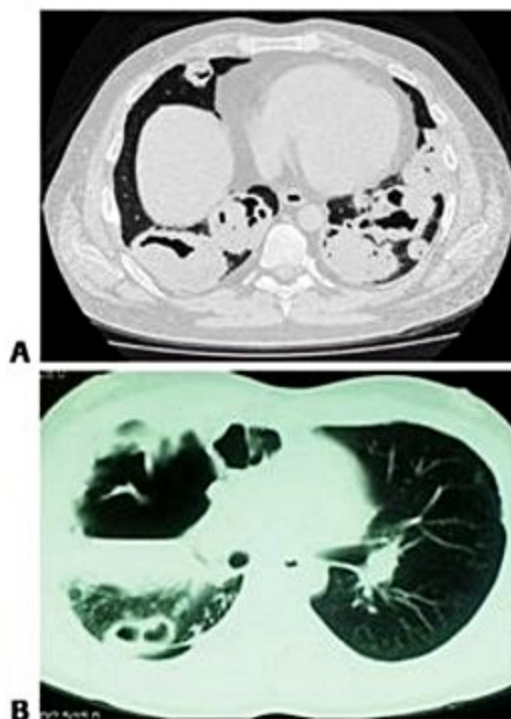



Figura 1. Tomografia de tórax mostrando massas com e sem cavitações (A) e grande cavitação à direita (B), características do comprometimento pulmonar da granulomatose com poliangeíte.

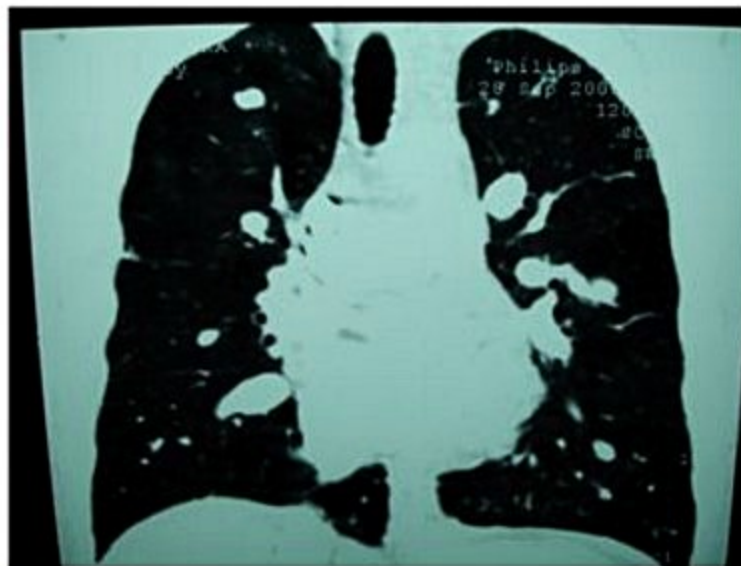



Figura 2. Corte coronal de tomografia computadorizada de tórax com múltiplos aneurismas de artérias pulmonares de paciente com síndrome de Behçet.

Na suspeita clínica de vasculite pulmonar, deverá ser pedido hemograma (verificar a presença de eosinofilia, característica da granulomatose eosinofílica com poliangeíte, e leucocitose e plaquetose, em geral presentes na granulomatose com poliangeíte) e VHS (normalmente bastante elevado nas vasculites). O anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) deverá ser sempre solicitado, pois, se positivo, corroborará para o diagnóstico de vasculite (especialmente na granulomatose com poliangeíte, poliangeíte microscópica e na granulomatose eosinofílica com poliangeíte).

Assim, para uma adequada avaliação do sistema respiratório deverá ser requerida radiografia de tórax e an-

giotomografia computadorizada de tórax para avaliação detalhada da árvore vascular e do parênquima pulmonar (Figuras 1A e 1B).

No caso dos pacientes com suspeita de granulomatose com poliangeíte deverá ser sempre pedida broncoscopia para verificação da árvore brônquica, pois esses pacientes podem apresentar inflamação das vias aéreas, que pode evoluir com estenose. A broncoscopia servirá para avaliação das vias aéreas e coleta de lavado broncoalveolar, que deverá ser encaminhado para pesquisa de agentes infecciosos e citologia quantitativa, por meio das quais poderão ser identificados eosinófilos aumentados (nos casos de granulomatose eosinofílica com poliangeíte) e/ou linfócitos elevados (granulomatose com poliangeíte). A biópsia transbrônquica deve ser evitada nos casos de suspeita de vasculite pelo risco de sangramento. Nos casos em que houver lesões do parênquima pulmonar, deverá ser solicitada biópsia pulmonar a céu aberto para obtenção do tecido pulmonar acometido e posterior encaminhamento ao serviço de anatomia patológica para caracterização e estudo detalhado do quadro histológico e diagnóstico de uma das vasculites pulmonares, especialmente granulomatose com poliangeíte (Figura 3A) e granulomatose eosinofílica com poliangeíte (Figura 3B).

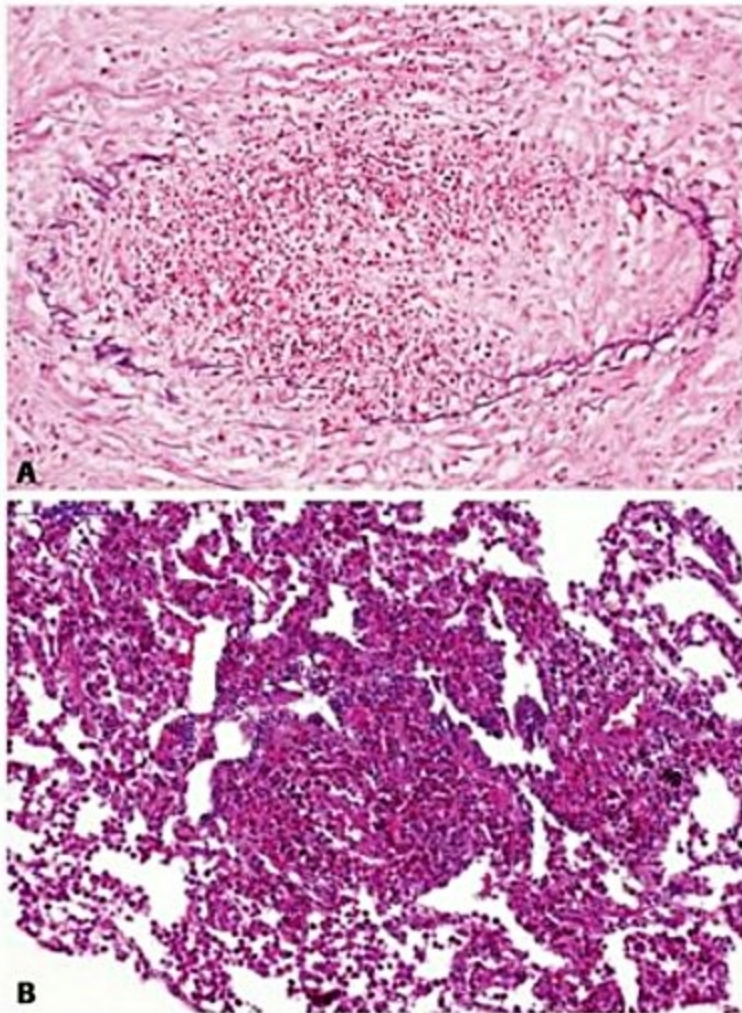



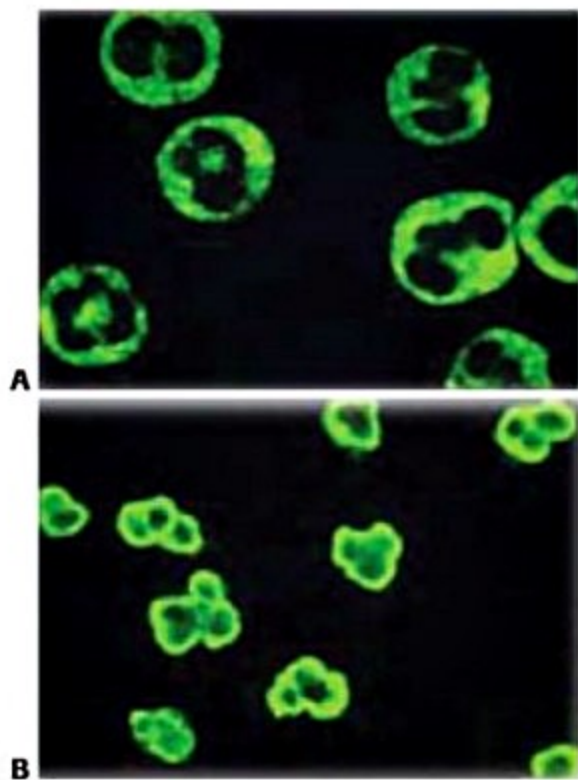
Figura 3. Apresentação histológica da granulomatose com poliangeíte (A) e da granulomatose eosinofílica com poliangeíte (B).

Vasculites primárias pulmonares

Vasculites ANCA-associadas

Granulomatose com poliangeíte

A granulomatose com poliangeíte (GPA), antiga granulomatose de Wegener, foi reconhecida como entidade clínico-patológica distinta em 1936, quando o Dr. Wegener descreveu três pacientes portadores de uma "granulomatose rinogênica peculiar". Mais recentemente, houve um movimento no sentido de mudança do nome da granulomatose de Wegener para GPA. O complexo clínico-patológico da GPA é caracterizado por inflamação necrotizante e granulomatosa de vias aéreas superiores e inferiores, pulmões, glomerulonefrite e vasculite sistêmica – trato gastrointestinal, pele, sistema nervoso periférico. Clinicamente, a apresentação típica consiste em lesões nodulares/massas cavitadas em pulmão, hemoptise, dispneia, epistaxe sanguinolenta/purulenta e insuficiência renal. Múltiplos órgãos são envolvidos, havendo uma predileção pelo acometimento de vias aéreas superiores e pulmões, rins e acometimento ocular. Os achados radiográficos do tórax mais comuns da doença são nódulos ou massas, vidro fosco e consolidações com cavitação. Menos frequentemente, observam-se linfonodos mediastinais, derrame pleural e espessamento brônquico. Do ponto de vista sorológico, observa-se na GPA a presença do ANCA em dois padrões, de acordo com a imunofluorescência: ANCA-c ou ANCA-p (Figuras 4A e 4B). Um resultado positivo na imunofluorescência deve ser confirmado com ensaio imunoenzimático (ELISA): o padrão ANCA-c da imunofluorescência corresponde ao padrão ANCA-PR3 pelo ELISA e o padrão ANCA-p corresponde ao padrão ANCA-MPO. De 90 a 95% dos pacientes com doença generalizada apresentam ANCA positivo. Dos pacientes com GPA ANCA positivos, 80 a 90% apresentam ANCA-PR3 e os restantes, ANCA-MPO. Ainda do ponto de vista sorológico, mais recentemente foi identificado um novo autoanticorpo: antiproteína-2 de membrana lisossomal humana (hLAMP-2). Esse anticorpo é altamente prevalente nas vasculites associadas ao ANCA, sendo, em um estudo, detectável em 93% dos pacientes portadores de glomerulonefrite necrotizante pauci-imune, em que o ANCA-MPO e o ANCA-PR3 foram detectados em apenas 50% dos casos. Conhecendo o valor patogênico do ANCA, a descoberta do hLAMP-2 provavelmente pode explicar os casos clínico-histopatológicos de vasculite associada ao ANCA, em que ANCA-PR3 e ANCA-MPO são negativos. O hLAMP-2 apresenta reação cruzada com epítopos de partes de algumas bactérias Gram-negativas. Tal achado pode significar que infecções por bactérias Gram-negativas podem desencadear autoimunidade mediante mimetismo molecular – *in vivo*.

Histologicamente, a GPA no pulmão é classicamente caracterizada por uma vasculite necrotizante que geralmente é associada a inflamação granulomatosa e necrose geográfica do parênquima. Em algumas situações, pode ter a apresentação de hemorragia alveolar e capila-

■ **Figura 4.** Anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (A) citoplasmático (ANCA-c) e (B) periférico (ANCA-p).

rite e, nessa situação, a inflamação granulomatosa está ausente.

Patogênese da granulomatose com poliangeíte

Para melhorar a compreensão da doença, o componente genético tem sido extensivamente estudado após evidências da existência de associação da GPA entre familiares e pela grande diferença de incidência da doença encontrada entre diferentes etnias. A GPA apresenta um fundo genético complexo com alteração em múltiplos genes, o que acarreta na rara incidência da doença[12-16].

Nos estudos genéticos da GPA encontramos genes relacionados com a doença dentro e fora da região HLA. A região HLA apresenta aproximadamente 250 genes e a maioria está relacionada com a autoimunidade. Dentro da região HLA classe II encontramos o gene HLA-DPB1*0401, que hoje constitui a mais sólida associação genética com GPA. Recentemente encontramos associação do HLA-DB1 e do HLA-DRB em 55 pacientes do ambulatório de vasculites do HCFMUSP comparados com controles. Outros genes relacionados com a GPA dentro da região HLA são HLA-DRB15, encontrado em afro-americanos, e DRB4, associado com indivíduos holandeses. Fora da região HLA, os principais genes relacionados com GPA são SERPINA 1, PRTN3, CTLA-4, SEMA6A.

Os mecanismos patogênicos que geram todos esses achados clínicos e patológicos acima mencionados são complexos e não completamente elucidados. A lesão tecidual na GPA resulta da interação entre um evento inflamatório inicial e uma resposta imune orquestrada. A presença de inflamação granulomatosa sugere o envolvimento da imunidade celular e, de fato, linfócitos T ativados CD4 e CD8 se encontram presentes no soro de pacientes, tanto na fase de atividade da doença quanto na fase de remissão. No entanto, o grande efetor da lesão tecidual da GPA parece ser o neutrófilo, mediante interação com ANCA e endotélio ativado.

O ANCA é reconhecidamente patogênico e não só marcador de doença. A explicação sobre o que desencadeia a produção do ANCA ainda não foi satisfatoriamente esclarecida. Muitas hipóteses foram levantadas acerca do estímulo à produção do ANCA, entre elas a teoria de complementariedade de antígenos em uma rede idiotípica/anti-idiotípica; a teoria de mimetismo molecular, a exemplo do h-LAMP-2, anticorpo recentemente descoberto, presente na maioria de pacientes com vasculite ANCA, que tem homologia com uma proteína (FimH) expressa em algumas bactérias Gram-negativas; e a teoria de que neutrófilos liberam e assim ficam circundados por uma rede de cromatina aglutinada (*neutrophil nets*), em que o MPO e PR3 estão disponíveis para iniciar e perpetuar a lesão autoimune. Além das teorias fisiopatogênicas, outras associações, ou fatores de risco, foram encontrados em relação ao desenvolvimento e manutenção das vasculites ANCA: exposição à sílica, infecção por *Staphylococcus aureus*, infecção viral (parvovírus B19), deficiência de alfa-1-antitripsina e algumas drogas em um contexto de predisposição genética à autoimunidade.

À luz do conhecimento atual, reconhece-se que o ANCA tem papel patogênico nas lesões vasculíticas da GPA e os mecanismos responsáveis pela sua patogenicidade vêm sendo extensamente avaliados desde a descoberta de dois antígenos que o desencadeiam: a mieloperoxidase (MPO) e a proteinase 3 (PR3). Diversos níveis de evidência suportam o papel patogênico do ANCA, estimulando neutrófilos a se tornarem os principais efetores da lesão vasculítica:

- Neutrófilos estimulados ("*primed*") por citocinas pró-inflamatórias e fator de necrose tumoral (TNF) expressam PR3 e MPO na sua superfície. Quando neutrófilos ativados são incubados em soro que contém ANCA-PR3 ou ANCA-MPO, a ativação neutrofílica se completa e são liberadas espécies reativas de oxigênio e enzimas líticas capazes de causar lesão tecidual.

O primeiro modelo experimental que provou o papel patogênico do ANCA foi descrito em 1993: o estudo envolveu ratos que foram imunizados contra mieloperoxidase humana (desenvolveram anticorpos antimieloperoxidade humana que apresentavam reação cruzada com a mieloperoxidase murina). Quando o rim desses ratos foi perfundido com produtos de neutrófilos ativados, ocorreu uma glomerulonefrite necrotizante crescêntica pauci-imune. Modelo semelhante aplicado ao pulmão também levou a vasculite pulmonar. Após esse experimento, outros também confirmaram a patogenicidade do ANCA-MPO em causar vasculite pauci-imune.

Em contraste com os vários modelos experimentais de vasculite associada ao ANCA-MPO, um modelo animal que reproduz a vasculite associada ao ANCA-PR3 não pode ser desenvolvido até agora. É possível que a menor homologia estrutural e funcional entre o PR3 muri-

no e o humano explique em parte a dificuldade de gerar um modelo experimental de vasculite ANCA-PR3 mediada. Apesar da ausência de modelos experimentais documentando o papel patogênico do ANCA-PR3, há várias evidências a favor de seu papel central como causador das vasculites associadas ao ANCA-PR3:

- Elevada especificidade do ANCA-PR3 para o diagnóstico de vasculite associada ao ANCA dentro de um contexto clínico suspeito de vasculite.
- Elevações nos títulos do ANCA-PR3 estão relacionadas com episódios de atividade da vasculite.
- ANCA-PR3 é capaz, *in vitro*, de estimular neutrófilos ativados a produzir espécies reativas de oxigênio e enzimas líticas.
- Proteína complementar transcrita do *antisense* DNA do PR3 está envolvida na geração de anticorpos anti-PR3 (ANCA-PR3) em uma rede idiotípica/anti-idiotípica em modelo murino.
- Durante a estimulação "*priming*" de neutrófilos, o PR3 é expresso na membrana de neutrófilos, tornando esse antígeno de localização citoplasmática disponível para interação com o ANCA-PR3.
- Expressão persistente do antígeno PR3 na membrana de neutrófilos durante períodos de remissão da vasculite está associada a um maior risco de recaída.
- Na fase inicial da apoptose de neutrófilos, ocorre a expressão na membrana de antígeno citoplasmático PR3, que por sua vez reduz a atividade fagocítica de macrófagos dessas células apoptóticas, além de estimular a produção do ANCA-PR3, provavelmente perpetuando o estímulo inflamatório e favorecendo a autoimunidade.

Na GPA, existem evidências mostrando elevação sérica de moléculas de adesão solúveis (ICAM, VCAM), indicando uma ativação endotelial na doença ativa, assim como em biópsias renais na GPA. Recentemente demonstramos ativação de ICAM, VCAM e E-selectinas, assim como apoptose do endotélio, além de destruição da camada elástica das artérias de pequeno e médio calibre de tecido pulmonar de pacientes portadores de granulomatose com poliangeíte.

Granulomatose eosinofílica com poliangeíte (EGPA — antiga síndrome de Churg-Strauss)

A EGPA é atualmente classificada entre as vasculites ANCA-associadas, embora o ANCA seja detectado em cerca de 40 a 60% dos pacientes. É a menos frequente das vasculites ANCA-associadas. Pode ocorrer relacionada ao uso de cocaína, antileucotrienos e omalizumabe.

É uma doença multissistêmica caracterizada por rinite alérgica, asma, eosinofilia sanguínea e presença de vasculite sistêmica. Acomete 2,5 em cada milhão de habitantes e está associada com HLA-DR B1*07 e HLA-DRB4. Está associada a uma resposta imune TH2 aumentada com ativação do linfócito CD4T+ e aumento da resposta das interleucinas IL4, Il5 e IL13, bem como recrutamento de eosinóflos com liberação das eotaxinas e diminuição da apoptose. A idade média de aparecimento é aos 40 anos e não apresenta predileção por sexo. Atualmente, identificam-se dois tipos de fenótipos associados a EGPA:

1. Fenótipo associado a vasculite e ao p-ANCA, em que se observa presença de púrpuras cutâneas, mononeurite multiplex e glomerulonefrite nos pacientes.
2. Fenótipo eosinofílico: em que se observa presença de infiltrado tecidual de eosinófilos nos pulmões e também no coração, caracterizando cardiomiopatia.

Nos pulmões, pode-se encontrar o quadro característico de asma e/ou infiltrado pulmonar eosinofílico caracterizado por áreas de necrose, vasculite com células gigantes, especialmente de pequenas artérias e vênulas e granulomas necrotizantes intersticiais e perivasculares.

Poliangeíte microscópica (MPA)

É uma vasculite de pequenos vasos, ANCA-associada, necrotizante e não granulomatosa que acomete pequenos vasos, especialmente dos pulmões e dos rins. Acomete preferencialmente adultos ao redor dos 50 anos e não tem predileção por sexo. Em 35% dos pacientes, pode ocorrer acometimento do trato respiratório superior e o principal acometimento pulmonar é a hemorragia alveolar. A neuropatia periférica ocorre frequentemente nesses pacientes. Oitenta e dois a 94% dos pacientes são ANCA-positivos, predominando o p-ANCA (mieloperoxidase).

Síndrome de Behçet

É caracterizada pela tríade de presença de úlceras orais e genitais recorrentes e uveíte. Podem ocorrer também artrite, lesões cutâneas, ulceração do trato gastrointestinal. O acometimento torácico ocorre em menos de 10% dos pacientes, afetando mais pacientes jovens do sexo masculino e associado a uma alta morbimortalidade. O acometimento torácico se caracteriza pela presença de aneurismas e/ou trombose das artérias pulmonares. A apresentação clínica do acometimento torácico da síndrome de Behçet se manifesta pela presença de hemoptise, febre, dispneia, tosse e dor pleurítica. Para o diagnóstico do acometimento torácico da síndrome de Behçet é necessária a realização de angiotomografia de tórax para visualização da árvore arterial pulmonar ou angiorressonância. O PET CT também pode ser de auxílio diagnóstico. A presença de tromboflebite periférica e trombose venosa é comum nesses pacientes. Os pacientes com diagnóstico de síndrome de Behçet deverão ser tratados com corticosteroides associados a ciclofosfamida, azatioprina e/ou infliximabe. Nos casos da presença de aneurismas de artéria pulmonar, as formas localizadas poderão ser tratadas por meio da ressecção cirúrgica dos aneurismas, e as formas com aneurismas múltiplos, com imunossupressores e embolização da circulação brônquica nos casos que apresentarem sangramentos pulmonares.

Arterite de Takayasu

É caracterizada por vasculite granulomatosa de grandes vasos acometendo preferencialmente a aorta e seus ramos e afetando preferencialmente mulheres abaixo dos 50 anos de idade. O acometimento das artérias pulmo-

nares pode ocorrer e se manifesta por dispneia, tosse, dor torácica e hemoptise. Nos pacientes portadores de arterite de Takayasu, o acometimento pulmonar pode ser investigado por meio de angiotomografia pulmonar, cintilografia pulmonar de ventilação/perfusão e/ou angiorressonância torácica. Inflamação e diferentes graus de estenose das artérias pulmonares, assim como presença de hipertensão pulmonar, podem ser detectados. O tratamento é realizado com a administração de corticosteroides associado a imunossupressores como metrotexato, ou azatiprine e nos casos refratários ciclofosfamida e mais recentemente infliximabe, rituximabe e tocolizumabe. Angioplastia com colocação de *stents* e mesmo cirurgias de revascularização de artérias pulmonares têm sido realizadas.

Tratamento das vasculites pulmonares primárias

As vasculites ANCA-mediadas devem ser tratadas de maneira diferente se localizadas ou sistêmicas e de acordo com sua gravidade. As formas limitadas aos pulmões e/ou aos seios da face da granulomatose com poliangeíte, sem comprometimento sistêmico e com creatinina sérica menor que 1,4 mg/dL podem ser tratadas com corticosteroide e metotrexato. Já as formas com comprometimento sistêmico, mas com creatinina menor que 1,4 mg/dL deverão ser tratadas com corticosteroides associados a ciclofosfamida e/ou metotrexato. As formas com comprometimento sistêmico e creatinina entre 1,4 e 5,7 mg/dL deverão ser tratadas com corticosteroides associados a ciclofosfamida. No entanto, as formas sistêmicas com creatinina maior que 5,7 mg/dL deverão ser tratadas com plasmaférese asssociada aos corticosteroides e à ciclofosfamida. As formas refratárias da doença e/ou os pacientes que apresentem efeitos colaterais importantes com o tratamento convencional deverão ser tratadas com rituximabe (anti-CD-20). Após a indução da remissão da doença, a manutenção dessa remissão poderá ser obtida com azatioprina até completar 1 ano após a data da remissão da doença e a redução progressiva dos corticosteroides com sua retirada pelo período de aproximadamente 6 meses.

Os pacientes com diagnóstico de granulomatose eosinofílica com poliangeíte poderão ser tratados apenas com corticosteroides, e deverá ser associada a ciclofosfamida nas formas com acometimento gastrointestinal (sangramento, perfuração, infarto intestinal e/ou pancreatite), cardiomiopatia, níveis de creatinina superiores a 1,58 mg/dL ou proteinúria maior que 1 g/dia e/ou acometimento de sistema nervoso central (cinco fatores). Nas formas graves da granulomatose eosinofílica com poliangeíte, pulsoterapia com corticosteroides e ciclofosfamida devem ser administradas.

Na presença de neuropatia associada às diferentes formas de vasculites, a imunoglobulina endovenosa poderá ser associada ao tratamento para reversão desse acometimento muitas vezes debilitante.

Hemorragia alveolar difusa

As síndromes pulmonares hemorrágicas representam uma importante e grave emergência pneumológica. Elas são representadas basicamente pela hemoptise e pela hemorragia alveolar difusa (HAD). A primeira deriva de sangramento da artéria brônquica (e, às vezes, também da artéria pulmonar). Já a HAD caracteriza-se por lesão de pequenos vasos da circulação pulmonar (arteríola, capilares e vênulas), que, em geral, acomete difusamente os pulmões. Na HAD, a membrana alvéolo-capilar se rompe (na maioria das vezes), permitindo extravasamento de sangue para o alvéolo e consequente exteriorização como hemoptise.

Fisiopatologia

O mecanismo fisiopatológico básico em comum das várias causas de HAD é a lesão da microcirculação pulmonar. Tal lesão pode ocorrer:

- Associada a uma capilarite, com infiltração neutrofílica da parede dos vasos (granulomatose com poliangeíte).
- Sem presença de capilarite, com preservação da arquitetura alveolar (coagulopatias, estenose mitral e inalação de substâncias tóxicas).
- Secundariamente a um dano alveolar difuso (SDRA, LES, inalação de cocaína, secundário a transplante de medula, secundário a radiação).

Assim, nos casos de HAD submetidos a biópsia pulmonar, achados histológicos podem restringir as hipóteses diagnósticas e orientar a terapêutica a ser instituída.

Hemorragia alveolar imune:

- doença do anticorpo antimembrana basal (síndrome de Goodpasture).
- doenças vasculares do colágeno (lúpus eritematoso sistêmico, doença mista e outras).
- Vasculites (granulomatose com poliangeíte, poliangeíte microscópica).
- Associada à glomerulonefrite rapidamente progressiva idiopática.

Hemorragia alveolar não imune:

- Inalantes tóxicos: cocaína, trimetil anidro.
- Idiopática: hemossiderose pulmonar.
- Miscelâneas: coagulopatias, estenose mitral e infecções.

Alguns medicamentos (difenil-hidantoína, propiltiouracil, D-penicilamida, sirolimo) e drogas ilícitas (cocaína) podem desencadear vasculites imunomediadas (Quadro 1).

Quadro clínico

O principal achado clínico relacionado à HAD é a hemoptise. Entretanto, sua presença não é obrigatória; e, quando é muito volumosa (> 500 mL/dia), aponta contra HAD e a favor de lesões endobrônquicas, inflamató-

Quadro 1. Principais causas relacionadas à hemorragia alveolar

Síndrome de Goodpasture	Transplante de medula óssea
Granulomatose de Wegener	Dano alveolar difuso/SDRA
Poliangeíte microscópica	Coagulopatias
Lúpus eritematoso sistêmico	CIVD
Reação a drogas	Lesões inalatórias
Infecções bacterianas, virais, fungos ou parasitárias	Estenose mitral
Nefropatia por IgA	TEP
Síndrome pulmão-rim	Angiossarcoma pulmonar
Síndrome de Behçet	Doença pulmonar veno-oclusiva
Crioglobulinemia	Esclerose tuberosa
Hemossiderose pulmonar	Púrpura de Henoch-Schönlein
Síndrome antifosfolípide	Leptospirose
Amiloidose cardíaca	Malária
Linfangioleiomiomatose	Doença reumatoide

rias ou infecciosas focais. Ainda é muito importante diferenciar a hemoptise (sangue com muco ou pus, com bolhas de ar) da hematêmese (sangue com alimentos, sangue digerido) e da epistaxe (avaliação otorrinolaringológica na suspeita).

Diagnóstico/exames complementares

Avaliação laboratorial visa a confirmar ou excluir o diagnóstico de HA, estimar a gravidade do sangramento, diagnosticar distúrbios associados e, principalmente, colaborar para a confirmação do diagnóstico etiológico, que terá importância fundamental no tratamento.

Na confirmação diagnóstica da HA, a presença de anemia é quase obrigatória, sendo uma hemoglobina < 9,0 g/dL ou uma queda no Hb > 1,0 g/dL, quando associadas a quadro clínico e radiológico compatíveis, bastante sugestivas. A gravidade do sangramento pode ser avaliada pelo nível de hemoglobina aliado às condições hemodinâmicas do paciente. Nos pacientes com episódios recorrentes de sangramento, a anemia possui características de anemia ferropriva na maior parte das vezes. A avaliação laboratorial geral deve conter: Hb/Ht para avaliar o grau de anemia e a evolução do paciente (estabilidade ou nova queda de Hb), leucograma (infeccioso, eosinofilia – granulomatose eosinofílica com poliangeíte, estrongiloidíase), função renal e urina I para detecção de acometimento renal simultâneo e uremia, plaquetas, TP, TT e TTPA, pois, apesar de o pulmão, quando íntegro, mesmo na presença de coagulopatias, raramente apresentar sangramento espontâneo, alguns trabalhos mostram que na presença de fatores de risco para sangramento com congestão pulmonar, estenose mitral e vasculites, a incidência de hemorragia é maior nos pacientes com distúrbios de coagulação, principalmente plaquetopenia menor que 60.000. Além disso, qualquer coagulopatia deve ser corrigida na presença de sangramento ativo. Fibrinogênio, dímero D e outros produtos de degradação de fibrina devem ser solicitados com o intuito de diferenciar distúrbios primários de coagulação de uma CIVD secundária ao processo já instalado. Provas de atividade inflamatória têm papel mais evolutivo que diagnóstico. O status imunológico do paciente deve ser pesquisado com sorologia para HIV, história de neoplasia ou uso de imunossupressores. A gravidade da hipoxemia na gasometria arterial está relacionada à gravidade do caso. A dosagem de peptídeo natriurético cerebral (BNP) pode ser útil na confirmação de edema pulmonar de causa cardiogênica.

Mesmo nos pacientes com vasculites sistêmicas e doenças do tecido conjuntivo previamente conhecidas, a exclusão de causas infecciosas para o sangramento é fundamental, visto que a instituição de tratamento imunossupressor na vigência de quadro infeccioso sem tratamento pode trazer consequências catastróficas. Para tanto, devem ser solicitadas hemocultura e cultura de urina. No LBA, deve-se fazer pesquisa direta e cultura para bactérias, fungos e micobactérias, além de PCR para *P. jiroveci* e vírus (principalmente CMV, VSR, herpes simples e parvovírus B 19), sobretudo em pacientes sabidamente imunossuprimidos. Antigenemia para CMV pode ser útil, porém a biópsia pulmonar mostrando inclusão viral é o padrão de referência para o diagnóstico de HA secundária a infecção por CMV. Atualmente, tem-se descrito em algumas regiões brasileiras a ocorrência de sangramento pulmonar por dengue hemorrágica e hantavirose, sendo a sua pesquisa indicada em alguns casos. A presença de *Strongyloides stercoralis* no líquido do LBA é diagnóstica, sendo o protoparasitológico de fezes isoladamente apenas sugestivo de infecção pulmonar por esse parasita. No entanto, nas duas situações faz-se imperativo o tratamento da infecção parasitária antes da terapia imunossupressora. Em pacientes com epidemiologia positiva para leptospirose, culturas de urina, do líquido do LBA e hemoculturas devem ser realizadas também em meios especiais (Fletcher, Stuart e Tween 80), assim como deve-se solicitar sorologia específica. Além da pesquisa direta e da cultura para fungos no LBA, a investigação pode prosseguir com sorologia para criptococo, histoplasma, *P. brasiliensis* e aspergilos. Porém, novamente a biópsia se faz necessária para o diagnóstico de certeza, sobretudo em caso de suspeita de aspergilose pulmonar invasiva. Nos pacientes que estiveram em áreas endêmicas de malária, a pesquisa de plasmódios é obrigatória.

A hemorragia alveolar, em geral, ocorre nos pacientes já diagnosticados como portadores de vasculites ou doenças do colágeno, porém, a HA também pode ser a manifestação inicial de uma dessas doenças em um paciente sem diagnóstico prévio. Nos primeiros, a exclusão de causas infecciosas e a comprovação de atividade sistêmica ou em outros órgãos-alvo da doença de base confirmam a causa da HA. Já nos pacientes previamente hígidos, a investigação dessas doenças se impõe. A seguir, apresentamos as principais características das patologias mais importantes desse grupo e os exames essenciais para a realização do diagnóstico.

▪ Granulomatose com poliangeíte: vasculite de pequenas e médias artérias que se caracteriza por uma inflamação granulomatosa necrotizante do trato respiratório superior e inferior e glomerulonefrite necrotizante focal ou segmentar. Dessa maneira, clinicamente há envolvimento pulmonar e de vias aéreas superiores em 70 a 95% dos casos, com história de infecções de repetição e presença de nariz "em sela", que é praticamente diagnóstica. O acometimento renal ocorre em 50 a 85% das vezes no decorrer da doença, não estando necessariamente presente na abertura do quadro, mas sendo mais frequente e, em geral, de evolução mais grave quando na presença de HA. Pode haver, ainda, acometimento cutâneo (40 a 60%), musculoesquelético (30 a 70%) e ocular (25 a 55%). Lesões de SNC e cardíacas são mais raras. Do ponto de vista laboratorial, a análise do sedimento urinário mostrando hematúria e cilindros hemáticos fala a favor de lesão renal associada. Na vigência de atividade da doença, o ANCA-c tem sensibilidade de 90 a 95% e especificidade de 90%, e o ANCA-p pode estar presente em 20% dos casos. Fator reumatoide pode ser positivo em até 60% dos casos. Provas de atividade inflamatória devem estar elevadas. Nos casos de ANCA-c negativo e dúvida diagnóstica, deve-se realizar biópsia tecidual para diagnóstico. Apesar da menor sensibilidade, biópsias de lesões cutâneas e de via aérea superior devem preceder a pulmonar por serem menos invasivas. Nos casos com acometimento renal, a biópsia desse órgão evidencia uma glomerulonefrite focal necrotizante pauci-imune e é útil principalmente como diferencial de síndrome de Goodpasture, púrpura de Henoch-Schönlein, nefropatia por IgA e outras lesões não glomerulonefríticas. A biópsia pulmonar, se necessária e na vigência de HA, deve ser realizada a céu aberto ou por videotoracoscopia, devendo-se evitar a via transbrônquica, como ressaltado anteriormente. A hemorragia alveolar associada à capilarite é o achado mais comum nesses casos (Figura 5).

▪ Poliangeíte microscópica: vasculite necrotizante não granulomatosa de pequenos vasos que apresenta HA em 10 a 50% dos casos. O rim é afetado em quase 100% das vezes, podendo haver também artralgias e mialgias (50 a 65%), envolvimento cutâneo (50 a 65%), mononeurite multiplex (15 a 50%) e envolvimento do trato gastrointestinal (30 a 45%). Do ponto de vista laboratorial, caracteriza-se por insuficiência renal, sedimento urinário com proteinúria e hematúria. ANCA-p é positivo em 50 a 75% e ANCA-c em 10 a 15%. Biópsia renal com GN focal paucimune raramente é diagnóstica, sendo a biópsia pulmonar, na vigência de HA, o padrão de referência.

▪ Síndrome de Goodpasture: síndrome formada por hemorragia alveolar associada a insuficiência renal aguda, na qual se pode demonstrar a presença de anticorpos antimembrana basal circulantes, em geral da classe IgG. Esses anticorpos são direcionados contra a cadeia alfa-3 do colágeno tipo IV presente na membrana basal, principalmente dos rins e dos pulmões. A detecção desses anticorpos em pacientes com quadro clínico sugestivo é diagnóstica, e o tratamento deve ser prontamente instituído a fim de se preservar a função renal do paciente. Aproximadamente 10 a 20% dos pacientes terão função renal normal no diagnóstico, mas, mesmo nestes, hematúria, proteinúria e hipertensão são achados quase obrigatórios. Biópsia renal mostra deposição linear de IgG, sendo a demonstração de crescentes epiteliais em mais de 50% dos glomérulos amostrados considerada fator de mau prognóstico renal, assim como uma creatinina > 7 g/dL ao diagnóstico. Complemento sérico geralmente é normal. Pode haver associação com doenças ANCA-relacionadas e, nesses casos, em geral há outras manifestações de vasculites. O tabagismo, assim como outros fatores desencadeantes, parece estar ligado ao sangramento pulmonar, visto que a ocorrência de HA em pacientes não fumantes é rara. A biópsia pulmonar mostra, à imunofluorescência, depósito linear de anticorpos antimembrana basal na parede alveolar.

Figura 5. Apresentação histológica de hemorragia pulmonar difusa.

▪ Lúpus eritematoso sistêmico (LES): a hemorragia alveolar pode ser a primeira manifestação da doença em até 30% dos casos de LES e, apesar de ser uma complicação pouco frequente (2 a 5,4% dos doentes), responde por 22% das complicações pulmonares e apresenta taxa de mortalidade bastante alta na maioria das séries (23 a 92%), com apenas uma série até hoje com sobrevida de 100%. A manifestação extrapulmonar mais comum associada à HA é a nefrite lúpica. Do ponto de vista laboratorial, apresenta complemento baixo, proteínas de atividade inflamatória elevadas, ANA e anti-dsDNA em altos títulos. Amostra de tecido pulmonar com presença de depósito de IgG de maneira granular na membrana basal ajuda a diferenciar LES de GW, poliangeíte microscópica e síndrome de Goodpasture.

▪ Hemossiderose pulmonar: é diagnóstico de exclusão, visto que não há marcadores específicos. Clinicamente, apresenta HA recorrente sem acometimento renal ou sistêmico, sendo mais comum em crianças e podendo afetar, também, adultos jovens. Biópsia pulmonar mostra hemorragia alveolar leve sem capilarite, com acúmulo de macrófagos com hemossiderina. Com o tempo pode evoluir com fibrose.

▪ Púrpura de Henoch-Schönlein (PHS): síndrome caracterizada por púrpura palpável, artrite ou artralgias, dor abdominal, sangramento gastrointestinal e acometimento renal e pulmonar esporádico. Em geral, acomete crianças. Complicações pulmonares ocorrem em até 6% dos casos e incluem capilarite, arterite, HA e infarto pulmonar. Histologicamente, caracteriza-se pela deposição granular de IgA ao longo do septo alveolar. Em raríssimos casos, a nefropatia por IgA também pode acometer o pulmão e pode ser considerada uma forma leve de PHS.

▪ Doença de Behçet: caracterizada por estomatite, úlceras genitais e iridociclite, é uma doença com diversas manifestações sistêmicas que acomete o pulmão em 5 a 10% dos casos. Pode causar hemoptise por capilarite difusa, arterite ou ruptura de aneurisma de artéria pulmonar. Biópsia de pulmão ou rim apresenta deposição granular de IgG, C3 e C4.

▪ Síndrome do anticorpo antifosfolipídeo: manifestações clínicas incluem tromboses arterial e/ou venosa recorrentes, trombocitopenia e perda fetal recorrente. O acometimento pulmonar é infrequente e o diagnóstico é feito pelo achado de anticorpo anticardiolipina e/ou anticoagulante lúpico positivo, sendo descartadas todas as outras causas.

Outras causas incluem a síndrome pulmão-rim, que provavelmente é um grupo heterogêneo de doenças com acometimento desses dois órgãos e que, até o momento, não foram classificadas em nenhuma síndrome específica: a crioglobulinemia (geralmente associada a infecção pelo vírus HCV), a granulomatose eosinofílica com poliangeíte e a poliarterite nodosa, entre outras.

Além das doenças sistêmicas citadas, devemos lembrar que a hemorragia alveolar também pode ser causada por uma grande quantidade de medicamentos e drogas ilícitas, que também correlacionam o mecanismo envolvido no sangramento. Nesses casos, para o diagnóstico, a história clínica e a ausência de outra explicação para a hemorragia são fundamentais.

Diagnóstico diferencial

Também deve ser dividido em sindrômico ou etiológico. O diagnóstico diferencial sindrômico deve incluir as doenças que possam se apresentar com uma ou mais das seguintes características: insuficiência respiratória de início agudo, hipoxemia, hemoptise, anemia e infiltrado radiológico difuso; as patologias mais importantes a serem descartadas são: congestão pulmonar/edema agudo de pulmão cardiogênico, SDRA, TEP, pneumonia intersticial aguda, infecções pulmonares, hipervolemia, sangramento de vias aéreas altas com aspiração secundária, pneumonite medicamentosa (p. ex., por amiodarona), pneumonia de hipersensibilidade, entre outras. É importante notar que várias vezes essas patologias podem cursar com ou estar associadas a hemorragia alveolar, o que torna o diferencial praticamente impossível.

A investigação e o tratamento dos pacientes com hemoragia alveolar estão apresentados no Quadro 2.

Quadro 2. Sequência para diagnóstico e tratamento de pacientes com hemorragia alveolar
Hipótese diagnóstica: infiltrado pulmonar bilateral, queda da hemoglobina e hipoxemia
História clínica: exposição a urina de rato, doenças prévias, uso de medicações
Exame clínico completo: febre (infecção), icterícia rubínica (leptospirose), lesões de pele (LES, Wegener), artralgia/artrite, sinusopatia (Wegener), alteração urinária, aftas/úlceras genitais (Behçet)
Exames laboratoriais: hemograma (Hb/Ht seriados), coagulograma, plaquetas, fator antinúcleo, complemento, ANCA, anticorpo antimembrana basal, ureia, creatinina, sedimento urinário, sorologia para leptospirose, antigenemia para CMV, crioglobulinas, sorologia para HIV
Tomografia de tórax: caracterização do infiltrado e observação da árvore vascular
Lavado broncoalveolar: aspecto do lavado, pesquisa de hemossiderina nos macrófagos, culturas e pequisa de vírus (herpes, CMV, parvovírus) e fungos
Biópsia: pele e/ou rim
Biópsia pulmonar a céu aberto (se o diagnóstico não foi realizado com os exames acima)
Tratamento: suporte ventilatório, reposição de hemácias, correção de coagulopatias, tratamento de infecção, pulso com metilprednisolona, imunoglobulina endovenosa/plasmaférese e ciclofosfamida se confirmada vasculite ou doença do colágeno

Tratamento

Medidas gerais

Após o diagnóstico da HA e a avaliação da gravidade dela, deve-se priorizar a estabilização hemodinâmica, com uso de fluidos endovenosos e agentes vasoativos, conforme necessário, e respiratória.

A hipoxemia deve ser imediatamente corrigida por meio da administração de oxigênio por cateter nasal ou por dispositivos de CPAP e/ou BIPAP, pois a administração de pressão positiva nas vias aéreas, além de melhorar a oxigenação, mantém as unidades alveolares pressurizadas, tendendo a estabilizar o sangramento alveolar. O uso da ventilação não invasiva está ainda mais indicado quando a hemorragia alveolar for secundária ou associada a edema pulmonar cardiogênico, pós-transplante de medula óssea, pneumocistose e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Nas hipoxemias não corrigidas com a administração de oxigenioterapia e/ou ventilação não invasiva, ou nas contraindicações ao uso desta última, deve-se proceder à intubação orotraqueal e ventilação mecânica invasiva com estratégia ventilatória, privilegiando o uso do modo pressão controlada com o limite máximo de pressão em 30 cmH_2O sempre que possível. Alguns trabalhos já demonstraram que o uso de altos níveis de PEEP se impõe, propiciando a estabilização do sangramento, melhora da oxigenação, do quadro radiológico e da mortalidade desses pacientes. Esses pacientes devem

ser mantidos com suporte ventilatório e hemodinâmico, assim como monitorização de Hb/Ht até estabilização do quadro, quando deverá ser iniciado o desmame ventilatório. Durante o desmame, a redução da PEEP deve ser feita de maneira cuidadosa e, após a extubação, o uso de pressão positiva por VNI parece reduzir a chance de ressangramento.

Distúrbios de coagulação devem ser investigados e corrigidos e a hemoglobina deve ser reposta se estiver em nível inferior a 7 g/dL, na vigência de sangramento ativo e/ou instabilidade hemodinâmica.

Tratamento específico

Uma vez realizado o diagnóstico de HA, o diagnóstico etiológico e o tratamento específico imediato são de suma importância, em razão da alta morbidade e mortalidade dessa síndrome.

Após a estabilização do quadro hemodinâmico e respiratório dos pacientes, deve ser coletado um lavado broncoalveolar e encaminhado para pesquisa de bactérias, vírus e parasitas. Na suspeita e/ou confirmação de infecção, deve ser iniciada terapêutica antiviral, antibacteriana e/ou antiparasitária específica, e alguns autores sugerem a introdução de antibioticoterapia empírica até o resultado final dos exames coletados para avaliar a presença de infecção ou, caso haja necessidade de intubação orotraqueal, até que o doente seja extubado.

Nos casos das doenças autoimunes ou quando a biópsia pulmonar revelar capilarite e já tenham sido descartadas/tratadas as possíveis infecções, deve ser imediatamente iniciada pulsoterapia com metilprednisolona, 500 mg a 1 g via endovenosa por 3 dias, com pelo menos um trabalho em LES sugerindo que 500 mg têm a mesma eficácia que 1 g, porém com menor risco de infecção. Após a pulsoterapia, deve-se introduzir 1 mg/kg/dia de prednisona, que deverá ser reduzida gradualmente e, dependendo da estabilidade clínica, ambulatorialmente. Sugerimos a realização de profilaxia para parasitoses disseminadas, principalmente estrongiloidíase, antes da realização da pulsoterapia. Após a confirmação de doença autoimune (ANCA ou FAN positivos e/ou confirmação histológica), deve-se iniciar a terapêutica imunossupressora com ciclofosfamida (3-5 mg/kg/dia ou 0,75 a 1 g/m²/mês) endovenosa. Nos casos refratários pode ser necessária a realização de plasmaférese ou a administração de imunoglobulina endovenosa. A terapêutica imunossupressora para os pacientes portadores de doenças autoimunes deve ser mantida pelo período de 1 ano após a remissão da doença, com monitorização dos efeitos colaterais dos agentes utilizados, principalmente linfopenia e cistite hemorrágica no caso da ciclofosfamida. Atualmente, alguns trabalhos sugerem que a ciclofosfamida pode ser substituída por azatioprina, metotrexato ou micofenolato mofetil, mas apenas na fase de manutenção. O acompanhamento com dosagem quantitativa de anticorpos específicos, ferritina e proteínas de fase inflamatória pode auxiliar a prevenção de novos episódios, pois esses parâmetros tendem a aumentar antes de uma recorrência. Nos casos de granulomatose com poliangeíte, há evidências de que o uso de sulfametoxazol-trimetropim reduz o risco de reativação da doença.

Prognóstico

Assim como a incidência, o prognóstico dessa síndrome está mais relacionado ao diagnóstico etiológico que à síndrome propriamente dita. Porém, a hemorragia alveolar representa, na maior parte das vezes, a mais grave manifestação das doenças citadas no texto, sendo responsável por alta morbidade e mortalidade. Uma revisão de hemorragia alveolar em pacientes lúpicos, por exemplo, mostra sobrevida média de 40%.

Hipertensão pulmonar

Situações clínicas que levem à diminuição da complacência ou ao aumento da resistência vascular pulmonar podem determinar elevação dos níveis pressóricos do território vascular pulmonar, caracterizando, assim, o aparecimento de hipertensão pulmonar.

A hipertensão pulmonar é definida como aumento da pressão média da artéria pulmonar (PAPM) acima de 25 mmHg em repouso ou 30 mmHg durante o exercício, aferidas de forma invasiva, por meio da cateterização da artéria pulmonar.

Fisiologia da circulação pulmonar

A primazia da descoberta da circulação pulmonar é um assunto intensamente debatido. O chinês Yu Hsiung, o mítico "imperador amarelo" (Huang Ti), descreveu a circulação do sangue aproximadamente 4.300 anos antes de Harvey em seu *Cânone da Medicina*. Outros autores, como Ibn-el-Nafis (1210-1288) e Miguel Servet (1511-1553), também recebem crédito pela descoberta.

O trabalho mais influente responsável pela divulgação da circulação sanguínea como é atualmente conhecida, no entanto, é do médico inglês William Harvey (1578-1657). Em decorrência de seu trabalho, a presença de fluxo sanguíneo arterial e venoso foi estabelecida (em vez do conceito de movimento passivo, vigente anteriormente). O débito sanguíneo sistêmico e, consequentemente, o pulmonar, aceito como correto, elevou-se assim de alguns mililitros para vários litros por minuto.

A circulação pulmonar é chamada, em comparação com a circulação sistêmica, de "pequena circulação". Essa pequena circulação é a maior circulação visceral do organismo, dá vazão a um débito três vezes maior que o basal sem aumento significativo da pressão de perfusão. Em seu leito capilar cumprem-se, em menos de um segundo, trocas gasosas equivalentes à soma de todas as trocas similares realizadas em todos os outros leitos capilares do organismo, os quais, somados, totalizam uma superfície pelo menos cem vezes maior que a sua.

A circulação pulmonar cumpre funções respiratórias e não respiratórias. As funções respiratórias são ligadas à

hematose: depuração do dióxido de carbono do sangue e enriquecimento com oxigênio. As funções não respiratórias incluem prover conexão anatômica entre o ventrículo direito (VD) e o átrio esquerdo (AE), atuar como reservatório sanguíneo, servir de sede aos comandos nervosos reflexos, filtrar o sangue, atuar na regulação térmica, eliminar substâncias voláteis não envolvidas no processo respiratório e funções metabólicas.

No feto, as trocas gasosas ocorrem na placenta e o fluxo pulmonar é baixo, suficiente para prover as necessidades nutricionais do pulmão em crescimento e executar suas funções metabólicas e endócrinas. O fluxo pulmonar próximo ao término da gestação é de aproximadamente 8 a 10% do débito cardíaco (DC) ventricular combinado. Esse débito é baixo apesar da dominância do VD, que é responsável por 60 a 65% do DC. A maior parte do débito é desviada dos pulmões por meio do *ductus arteriosus* com destino à aorta torácica descendente e à placenta para oxigenação. A pressão arterial pulmonar (PAP) média do feto aumenta progressivamente com a gestação, aproximando-se de 50 mmHg próximo do nascimento, 2 a 3 mmHg acima da pressão da aorta.

Ao nascimento, a RVP cai abruptamente com o início da ventilação alveolar e o fluxo pulmonar aumenta de 8 a 10 vezes. Os níveis de PAP observados no adulto são alcançados entre 2 e 6 semanas de vida.

As mudanças são devidas ao remodelamento vascular, involução muscular e mudanças reológicas. Com a grande elevação do fluxo sanguíneo pulmonar, o aumento do retorno venoso pulmonar dentro do AE reverte a diferença de pressão entre os átrios e a agora maior pressão à esquerda fecha a válvula do forâmen oval, evitando *shunting* significativo da direita para a esquerda. E, poucas horas após o nascimento, ocorre o fechamento do *ductus arteriosus*. Os movimentos resultam na separação entre as circulações sistêmica e pulmonar após o nascimento.

Hemodinâmica pulmonar

Leito vascular pulmonar normal é um sistema altamente complacente, de baixa pressão e resistência, com capacidade de acomodar grandes aumentos do fluxo sanguíneo com elevações mínimas da pressão arterial pulmonar (PAP).

O estudo da hemodinâmica pulmonar apresentou grande avanço após o desenvolvimento das técnicas de cateterismo dos vasos pulmonares, criadas pelo alemão Forsmann. A introdução do cateter na artéria pulmonar possibilita a mensuração das pressões sanguíneas no território vascular pulmonar e a medida do débito cardíaco.

O montante de sangue que passa pela circulação pulmonar equivale a cerca de 99% da quantidade que passa simultaneamente pela circulação sistêmica. A diferença equivale a parcelas da circulação brônquica e coronariana que retornam ao VE sem passar pelo VD.

Os fatores físicos que regulam o fluxo nos vasos sanguíneos seguem princípios que incorporam o equivalente hidráulico da equação de resistência da lei de Ohm e equação de Poiseuillle-Hagen. Esses princípios foram definidos para tubos rígidos e preenchidos por fluidos com propriedade newtoniana. Tais pré-requisitos não estão presentes na circulação pulmonar, já que o diâmetro, volume, geometria e número de vasos podem mudar, de acordo com as mudanças de fluxo. O sangue, por ser uma solução coloidal, não tem comportamento newtoniano, com sua viscosidade mudando conforme a velocidade e a força de cisalhamento a que é submetido.

Para fins práticos, no entanto, o fluxo sanguíneo através dos vasos pulmonares é estudado como se seguisse a dinâmica prevista pela lei de Poiseuille: $Q = \Delta P/R$.

Em que Q = fluxo; P = gradiente de pressão (nesse caso, a diferença entre a pressão média da artéria pulmonar e a pressão média do AE) e R = resistência oferecida pela vasculatura pulmonar à sua perfusão. O gradiente de pressão é dependente do trabalho dos ventrículos cardíacos. O ventrículo direito gera a PAP durante sua sístole e o esquerdo tem a pressão do AE reduzida ao mínimo durante sua diástole.

A circulação pulmonar normal é um circuito de baixa resistência, com pouco, se algum, tônus vascular em repouso, e os fatores mais importantes influenciando a PAP média são as pressões hidrostática, intra-alveolar, atrial esquerda e os gases alveolares.

A PAP média é da ordem aproximada de 14 mmHg (sistólica de 21 mmHg e diastólica de 9 mmHg). No átrio esquerdo, a pressão média é de 5 mmHg. O gradiente de pressão é, portanto, de aproximadamente 9 mmHg. Esse gradiente é de um oitavo a um décimo do vigente na circulação sistêmica. Já a resistência vascular pulmonar normal oscila entre 1 e 2 unidades Wood (equivalentes a 80 a 160 dinas.seg.cm^{-5}).

Classificação

A diversidade de condições clínicas associadas à gênese de hipertensão pulmonar trouxe a necessidade de um sistema de classificação que permitisse melhor avaliação prognóstica, terapêutica e mesmo fisiopatológica. Em 2003, durante o simpósio internacional de hipertensão pulmonar, optou-se por um sistema de classificação baseado no mecanismo fisiopatológico e no território vascular preponderantes. Dessa forma, a hipertensão pulmonar passou a ser dividida em cinco grupos (Quadro 3).

Entre todas as classes de hipertensão pulmonar, a que despertou maior interesse nas últimas décadas foi a hipertensão arterial pulmonar (HAP). Vários são os motivos que justificam tal interesse, desde a alta mortalidade associada até a associação com medicamentos (como os derivados de fenfluramina), que determinaram surtos epidêmicos de hipertensão pulmonar.

Define-se como hipertensão arterial pulmonar a elevação da pressão do sistema arterial pulmonar (PAPmédia > 25 mmHg), na presença de pressão capilar pulmonar (estimada pela pressão de oclusão da artéria pulmonar) normal (< 15 mmHg), caracterizando assim o acometimento pré-capilar predominante.

Quadro 3. Classificação da hipertensão pulmonar – OMS
Hipertensão arterial pulmonar
Idiopática (HAPI)
Familiar
Associada a: ■ Doenças vasculares do colágeno ■ *Shunts* sistêmico-pulmonares congênitos ■ Hipertensão portal ■ Infecção pelo HIV ■ Fármacos/drogas/toxinas ■ Outras (doenças tireoidianas, teleangiectasia hemorrágica hereditária, hemoglobinopatias, doença de Gaucher, doenças mieloproliferativas, esplenectomia)
Associada a acometimento capilar/venoso significativo ■ Doença pulmonar veno-oclusiva ■ Hemangiomatose capilar pulmonar
Hipertensão persistente do recém-nascido
Hipertensão pulmonar associada à doença do coração esquerdo
Cardiopatia de câmaras esquerdas Valvopatias à esquerda
Hipertensão pulmonar associada a doenças pulmonares e/ou hipoxemia
Doença pulmonar obstrutiva crônica Pneumopatia intersticial Doenças respiratórias relacionadas ao sono Hipoventilação alveolar Exposição crônica a altas altitudes Anormalidades do desenvolvimento
Hipertensão pulmonar causada por embolia ou trombose crônica
Trombose ou embolia das artérias pulmonares proximais Obstruções das artérias pulmonares distais Embolia pulmonar não trombótica (tumor, parasitas, material estranho)
Miscelânea
Sarcoidose, histiocitose de células de Langerhans, linfangioleiomiomatose, compressão de vasos pulmonares (adenopatia, tumores, mediastinite fibrosante)

Fisiopatologia

A patogênese da HAP é complexa e envolve a interação entre fatores genéticos e estímulos ambientais ou patológicos que podem deflagrar o desenvolvimento da arteriopatia pulmonar, por meio de três mecanismos: vasoconstrição, trombose *in situ* e remodelamento vascular. Muito do que se sabe hoje quanto à fisiopatologia da HAP deriva, na verdade, de conhecimentos estabelecidos em uma forma específica de HAP em que nenhum fator causal ou associado pode ser identificado, conhecida como hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) (antes conhecida como hipertensão pulmonar primária).

Na maior parte dos pacientes é possível identificar desequilíbrio entre moléculas com propriedades vasomotoras e de controle da proliferação celular. Vários estudos detectaram aumento da produção de tromboxane A2, serotonina, endotelina 1, VEGF-1 e adrenomedulina, além de diminuição da produção de prostaciclina e peptídeo intestinal vasoativo (VIP). São também observadas alterações na função e expressão tecidual de canais de potássio voltagem-dependentes. O efeito resultante desse desequilíbrio é o aumento do tônus vascular, estímulo à proliferação de células endoteliais e musculares lisas (portanto, remodelação vascular) e ainda trombose *in situ*.

Vários fatores ambientais já foram implicados na patogenia da HP. Três destes – a hipóxia, o uso de anorexígenos e de estimulantes do sistema nervoso central – possuem base fisiopatológica ou epidemiológica plausível.

Nos maior parte dos casos familiares, que correspondem a cerca de 6% do total de casos de HAPI, são encontradas mutações no gene BMPR-II (*bone morphogenetic protein receptor – type II*), um membro da superfamília TGF-, (fator transformador de crescimento). Essa mutação leva a proliferação da musculatura lisa dos vasos pulmonares. Outras mutações ligadas à superfamília TGF-, como a dos genes da endoglina e ALK-1 (*activin-like kinase 1*), também vêm sendo descritas, com particular ligação à doença de Rendu-Osler-Weber (teleangiectasia hemorrágica hereditária). Além dessas, alterações genéticas relacionadas às vias serotoninérgicas e do metabolismo do óxido nítrico vêm sendo documentadas.

Todos esses mecanismos levam a alterações estruturais histopatológicas, comuns a todas as doenças associadas à HAP e que são classificadas de acordo com a classificação de Heath-Edwards (Quadro 4). Raramente, no entanto, pacientes portadores de HAP são submetidos a biópsia para comprovação histológica. O conhecimento acumulado por meio de pacientes submetidos a transplante pulmonar permitiu, entretanto, grandes avanços na compreensão dos mecanismos envolvidos no processo de remodelação vascular pulmonar refletido pelas alterações histológicas.

Epidemiologia

A HAPI é a forma de epidemiologia mais bem conhecida, constituindo-se em uma doença rara, de causa desconhecida, com incidência aproximada de um a dois casos por milhão de pessoas na população geral. Durante a infância, a condição afeta ambos os gêneros em proporção similar; após a puberdade se torna mais comum na mulher (relação homem/mulher 1:1.7), com uma média etária de detecção ao redor dos 35 anos. Apesar de a maior parte dos casos ser esporádica, em até 10% dos indivíduos é possível identificar um componente familiar.

A HP pode ser identificada durante exames em pacientes sintomáticos, durante avaliação dirigida a pacientes de alto risco ou pode ser descoberta de forma incidental. Por ser uma condição rara, com sintomas inespecíficos, o diagnóstico tardio é frequente. O intervalo médio do início dos sintomas ao diagnóstico de HAPI pode chegar a 2 anos, com sobrevida média menor que 3 anos se não tratada adequadamente.

Quadro 4. Aspectos histológicos – classificação de Heath-Edwards	
Grau 1	Hipertrofia da camada média das pequenas artérias pulmonares
Grau 2	Proliferação excêntrica ou concêntrica da camada íntima e espessamento das pequenas artérias e arteríolas pulmonares
Grau 3	Fibrose da camada íntima relativamente acelular com acúmulo de tecido fibroso levando a oclusão disseminada de pequenas artérias e arteríolas pulmonares
Grau 4	Dilatação generalizada e progressiva das artérias musculares e surgimento de lesões plexiformes, que são estruturas vasculares complexas compostas de uma rede endotelial altamente proliferativa, frequentemente acompanhada por trombose e circunscrita por uma estrutura sacular de paredes delgadas
Grau 5	Fibrose e adelgaçamento da média sobreposta à formação de numerosas lesões dilatadas complexas
Grau 6	Arterite necrotizante dentro da média com áreas vizinhas com reação inflamatória e tecido de granulação

Quadro 5. Classificação funcional da OMS para hipertensão pulmonar

Classe	**Perfil sintomático**
Classe I	Pacientes com hipertensão pulmonar, mas sem limitação resultante da atividade física. Atividade física comum não causa dispneia ou fadiga, dor torácica ou pré-síncope
Classe II	Pacientes com hipertensão pulmonar resultando em limitação leve da atividade física. Os pacientes ficam confortáveis em repouso. Atividade física comum causa dispneia ou fadiga indevida, dor no peito ou pré-síncope
Classe III	Pacientes com hipertensão pulmonar resultando em marcada limitação da atividade física. Os pacientes ficam confortáveis em repouso. Atividades menos intensas que as atividades comuns causam dispneia ou fadiga indevida, dor torácica ou pré-síncope
Classe IV	Pacientes com hipertensão pulmonar com inabilidade para realizar qualquer atividade física sem sintomas. Esses pacientes manifestam sinais de falência do ventrículo direito. Mesmo em repouso podem apresentar dispneia ou fadiga. O desconforto é aumentado por qualquer atividade física. Podem apresentar síncope mesmo com esforços leves ou em repouso

Diagnóstico

Manifestações clínicas

O sintoma de apresentação mais comum da hipertensão pulmonar é a dispneia aos esforços. A apresentação clínica depende da causa subjacente, com destaque para aquelas associadas a doenças autoimunes. Os sintomas e achados do exame físico são mais exuberantes conforme o avanço da doença.

É importante caracterizar o estado funcional de base do paciente por meio da escala da Organização Mundial de Saúde (OMS), que é semelhante à escala da New York Heart Association (NYHA) para doenças cardíacas, com a inclusão da pré-síncope e síncope nas classes funcionais III e IV (Quadro 5).

A HP é caracterizada pela elevação crônica da PAP e da RVP, levando a dilatação e hipertrofia ventricular direita. Inicialmente, a PAP é normal em repouso, mas eleva-se anormalmente com o exercício. Em estágios mais avançados, a hipertensão se mantém mesmo em repouso. Quando os mecanismos adaptativos do VD não são capazes de compensar a sobrecarga hemodinâmica, ocorre a insuficiência cardíaca direita, que é de prognóstico ominoso (Figura 6).

A insuficiência ventricular direita é caracterizada por piora da dispneia, hepatomegalia, ascite e edema periférico. Indivíduos com HAP grave apresentam onda v proeminente no pulso venoso jugular, terceiro som cardíaco de origem ventricular direita e sopro holossistólico por conta da regurgitação tricúspide. Outros sintomas presentes são a angina, cianose, rouquidão por compressão do nervo laríngeo e, nos quadros mais avançados, síncope e pré-síncope.

A causa mais comum de morte é a progressão da insuficiência ventricular direita. Em pacientes com classe funcional IV a morte súbita é mais comum, demonstrando que esse evento é uma manifestação de doença avançada e não um fenômeno que ocorre de forma imprevisível e precoce na história natural. As causas restantes de morte são infecções e embolia pulmonar, sugerindo que pacientes com HP não toleram bem intercorrências clínicas.

Figura 6. Relação entre a progressão clínica e deterioração hemodinâmica. PAP: pressão de artéria pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar; DC: débito cardíaco; CF: classe funcional da Organização Mundial de Saúde (OMS).
Adaptada de Domenighetti, 2007[38].

Exames complementares

Em razão dos sintomas clínicos incaracterísticos e da diversidade de quadros associados, a investigação de quadros suspeitos de hipertensão pulmonar é extensa, demandando grande número de exames e, portanto, a procura de centros de referência. Os exames mais realizados durante a avaliação de pacientes com suspeita de quadro de hipertensão pulmonar são os seguintes:

Eletrocardiograma

O eletrocardiograma (ECG) tem especificidade de 70% e sensibilidade de 55% na detecção de HAP e geralmente demonstra aumento atrial e ventricular direito. Podem estar presentes bloqueios do ramo direito e mudanças inespecíficas da onda T e do segmento ST. A presença de aumento atrial esquerdo ou fibrilação atrial sugere a presença de hipertensão venosa, em vez de HAP. Deve-se, entretanto, salientar que nas fases iniciais da doença, o ECG pode ser normal.

Radiografia de tórax

A radiografia de tórax pode ser útil na identificação de doenças do parênquima pulmonar que possam estar associadas à gênese da hipertensão pulmonar, como a doença pulmonar obstrutiva crônica ou ainda as doenças intersticiais pulmonares. Além disso, pode apresentar sinais sugestivos da presença de hipertensão pulmonar, como aumento do diâmetro das artérias pulmonares e/ou aumento das câmaras cardíacas direitas, por exemplo. Todavia, assim como o ECG, pode ser absolutamente normal quando do início dos sintomas.

Figura 7. Parâmetros medidos para estimativa da pressão sistólica de artéria pulmonar por ecocardiograma. VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo; VCI: veia cava inferior; PAD: pressão de átrio direito.

Adaptada de: Otto CM. Função sistólica do ventrículo direito e esquerdo. In: Otto CM. Fundamentos de ecocardiografia clínica. São Paulo: Elsevier; 2008.

Alterações laboratoriais

Os estudos laboratoriais são, em geral, pouco específicos. É imperativo excluir causas subjacentes de HAP por meio de testes para HIV 1 e 2, avaliação da função tireoidiana e hepática. No caso das doenças autoimunes, é preciso ter em mente que a proporção de FAN (fator antinuclear) em baixos títulos, sem significado clínico, é levemente superior à da população geral.

Alguns exames bioquímicos são propostos como marcadores biológicos da doença. Ainda não há, porém, um teste sanguíneo com capacidade discriminatória suficiente para ser proposto como instrumento de triagem ou acompanhamento no lugar do ecocardiograma. Os peptídeos natriuréticos estão entre os marcadores mais promissores.

Ecocardiograma

O ecocardiograma é especialmente importante na avaliação inicial da doença, constituindo-se na principal forma de avaliação não invasiva para a estimativa das pressões vasculares pulmonares.

A estimativa da pressão pulmonar pelo ecocardiograma é efetuada por meio da medida da velocidade do fluxo retrógrado pela válvula tricúspide (VRT), como mostrado na Figura 7. A tricúspide não é competente o suficiente para prevenir a regurgitação de pequena parte do volume impelido durante a sístole ventricular direita. Esse refluxo é detectado em até 74% dos indivíduos na população geral, mas a detecção é dependente do operador, variando entre 39 e 86%. As principais variáveis envolvidas na taxa de detecção são o treinamento do ecocardiografista, a janela acústica e o desempenho do aparelho.

A VRT reflete a diferença de pressão P entre o VD e o AD, conforme expresso na equação de Bernoulli: $P_{VD-AD} = 4\ (V_{RT})^2$.

Quando se adiciona a esse valor a estimativa de pressão do átrio direito (PAD), estimada pelo grau de colapso da veia cava inferior (VCI) quando em inspiração profunda, obtém-se a pressão sistólica de ventrículo direito (PSVD): $PSVD = P_{VD-AD} + PAD$.

Na ausência de estenose pulmonar (rara em adultos), a PSVD iguala-se à pressão sistólica de artéria pulmonar (PAPS), de modo que: $PAPS = 4\ (V_{RT})^2 + PAD$.

A maioria dos estudos aponta boa correlação (0,57-0,93) entre a ecocardiografia e as medidas obtidas por cateterismo. A sensibilidade varia entre 0,79 e 1 e a especificidade entre 0,6 e 0,98. Entretanto, a acurácia da medida de PAP sistólica não é elevada, podendo existir uma diferença de até 20% do valor se comparada à medida obtida de maneira invasiva (padrão ouro).

Além disso, o ecocardiograma permite ainda a avaliação da função ventricular esquerda (principal causa de hipertensão pulmonar venosa) e a verificação da presença ou não de defeitos cardíacos congênitos que possam ter sido responsáveis pelo desenvolvimento da hipertensão pulmonar.

Por todos esses motivos, o ecocardiograma é a principal ferramenta de rastreamento para a investigação de hipertensão pulmonar, ressaltando-se, porém, que a presença de estimativas pressóricas elevadas ao ecocardiograma não constitui diagnóstico de hipertensão pulmonar, sendo o cateterismo cardíaco direito imprescindível para a confirmação diagnóstica.

Cateterismo da artéria pulmonar

O cateterismo pulmonar ainda é um exame essencial para o diagnóstico preciso, determinação do tratamento e, a depender da evolução do paciente, reavaliação da resposta ao tratamento.

Além da mensuração efetiva da pressão no leito vascular pulmonar, confirmando, portanto, a presença de hipertensão pulmonar, o cateterismo cardíaco direito permite a identificação do território vascular mais acometido, por meio da mensuração da pressão de oclusão da artéria pulmonar, que caracteriza o acometimento como predominantemente arterial (pré-capilar) ou venoso (pós-capilar); tem também alto valor prognóstico e permite ainda a avaliação de intervenções agudas, como o teste agudo com vasodilatadores de curta duração.

Esse teste pode ser realizado com diversas substâncias, entre elas os derivados de prostaciclina, a adenosina e o óxido nítrico inalatório, reconhecido como o mais seguro entre os vasodilatadores citados. Cerca de 8% dos pacientes apresentam resposta positiva ao teste agudo, caracterizada pela queda da pressão média da artéria pulmonar a valores abaixo de 40 mmHg, com variação de pelo menos 10 mmHg, sem diminuição no débito cardíaco. Esses pacientes, em virtude dessa resposta, podem ser tratados com vasodilatadores não específicos (no caso, os bloqueadores de canal de cálcio). Os demais necessitam de terapia específica para HAP.

O cateterismo é, portanto, fundamental para ajudar a estabelecer o prognóstico de um paciente individual e para o planejamento e eventual acompanhamento terapêutico.

Cintilografia de perfusão/angiotomografia de tórax

A única causa potencialmente "curável" de hipertensão pulmonar é a hipertensão pulmonar associada ao tromboembolismo crônico, cujo tratamento é eminentemente cirúrgico, por meio da realização da tromboendarterectomia. Por conta disso, torna-se essencial a investigação da presença de obstruções vasculares passíveis de retirada cirúrgica.

Para essa investigação, a cintilografia de perfusão tem particular importância. Diferentemente do que ocorre na investigação da embolia pulmonar aguda, a angiotomografia de tórax normal não exclui totalmente a possibilidade de tromboembolismo pulmonar crônico, daí a importância da cintilografia de perfusão.

Mais recentemente, com o advento dos tomógrafos com maior número de detectores, passou-se a discutir novamente a sensibilidade que a angiotomografia passou a ter para a avaliação de tromboembolismo crônico. No entanto, até que existam estudos que avaliem especificamente essa situação clínica, é essencial a realização da cintilografia de perfusão associada ou não à angiotomografia de tórax, em casos selecionados. Vale, porém, enfatizar que a investigação do tromboembolismo pulmonar crônico é fundamental para a identificação de pacientes cujo tratamento culmina em significativa melhora da qualidade de vida e, principalmente, da sobrevida.

Prova de função pulmonar

A prova de função pulmonar tem papel particular na avaliação de outras doenças que podem acometer o sistema respiratório e, ao mesmo tempo, favorecer o desenvolvimento de hipertensão pulmonar, como a doença pulmonar obstrutiva crônica e as doenças intersticiais pulmonares. Não existem, contudo, valores de corte que permitam estabelecer quando a hipertensão pulmonar é decorrente ou não das alterações evidenciadas pela prova de função pulmonar. A própria presença de hipertensão pulmonar pode levar ao desenvolvimento de um padrão restritivo na prova de função pulmonar, sem que quaisquer alterações intersticiais relevantes sejam observadas na tomografia de alta resolução que não diretamente ligadas ao acometimento vascular. Vale ressaltar, no entanto, que valores demasiadamente diminuídos na difusão do monóxido de carbono, diante de alterações leves nos fluxos e volumes pulmonares, podem estar relacionados ao acometimento vascular pulmonar, podendo, portanto, esse padrão ser utilizado para a sugestão de investigação do território vascular, quando da avaliação de dispneia, por exemplo.

Tratamento

O início precoce dos tratamentos disponíveis, quando mecanismos patogênicos reversíveis ou dinâmicos ainda são presentes, pode aumentar a probabilidade de sucesso no tratamento. Embora esse racional tenha se mostrado presente em algumas formas de hipertensão pulmonar, o longo tempo gasto entre o início dos sintomas e o diagnóstico definitivo limita o tratamento precoce. Além disso, à exceção do tratamento cirúrgico da hipertensão pulmonar associada ao tromboembolismo pulmonar crônico, o tratamento medicamentoso ainda é restrito à hipertensão arterial pulmonar. As demais formas de hipertensão pulmonar ainda carecem de estudos que evidenciem o real benefício do tratamento específico.

A abordagem terapêutica da hipertensão arterial pulmonar é dividida em duas etapas distintas (Figura 8): o tratamento dos fenômenos associados e o tratamento medicamentoso específico.

Tratamento dos fenômenos associados

Anticoagulantes orais

A justificativa para o uso de anticoagulantes orais na HAPI baseia-se no fato de que fatores de coagulação, fatores antitrombóticos e a via fibrinolítica, se encontram alterados na HAP e favorecem a formação de trombose in situ, fenômeno significativo da fisiopatologia da doença e do processo de remodelamento vascular. Em uma recente revisão sistemática, baseada em sete estudos observacionais não controlados, a anticoagulação foi apontada como intervenção possivelmente efetiva no tratamento da HAP em termos de impacto sobre mortalidade. Contudo, em vista dos resultados conflitantes e da limitação metodológica dos estudos, ressalta-se a necessidade de estudos randomizados que possam comprovar o benefício do uso de anticoagulantes na HAP. A maior parte dos centros de referência em hipertensão pulmonar indica o uso de anticoagulação na HAP, com uso bastante criterioso

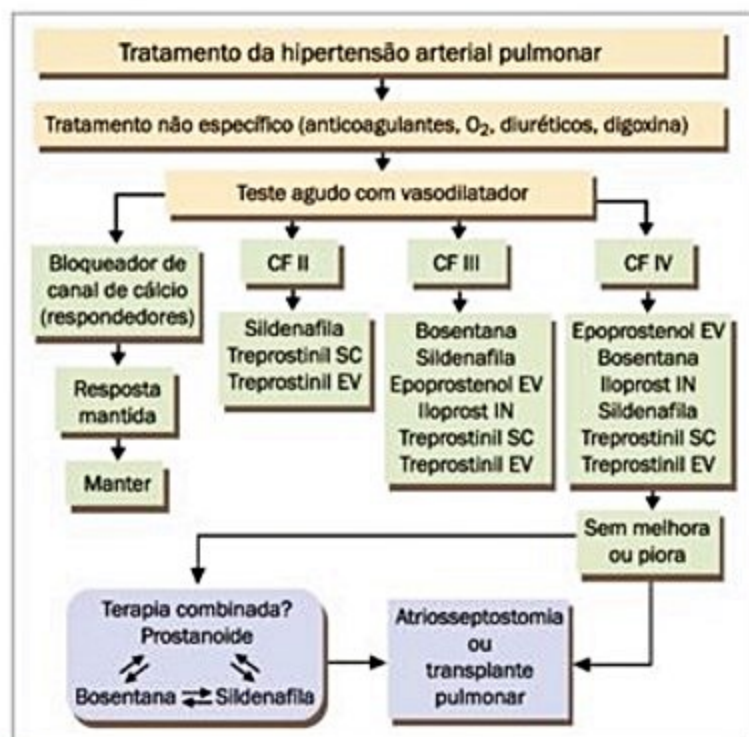



Figura 8. Algoritmo de tratamento da hipertensão arterial pulmonar. CF: classe funcional; EV: endovenoso; HAP: hipertensão arterial pulmonar; IN: inalatório; SC: subcutâneo.
Adaptada de Badesch et al., 2007[36].

em outras formas de hipertensão pulmonar, nas quais a evidência de benefício é ainda menor.

Diuréticos

O uso de diuréticos tende a reverter o aumento do volume intravascular existente em pacientes com disfunção ventricular direita grave, bem como o edema secundário ao uso de inibidores de endotelina ou altas doses de bloqueadores de canal de cálcio. Alguns estudos não controlados sugerem que o uso de diuréticos tende a diminuir o componente restritivo imposto ao VE pelo aumento do VD. Entretanto, ainda não existem estudos controlados a respeito do uso de diuréticos em HAPI ou do melhor diurético a ser utilizado. A indicação do diurético também deve ser feita baseando-se no quadro clínico e nos achados de exames que sugiram aumento da pressão do AD.

Digitálicos

Não existe consenso quanto à indicação de digoxina em HAP, embora o emprego dessa droga seja comum nessa condição. Acredita-se que a digoxina possa contrapor os efeitos inotrópicos negativos decorrentes do uso de altas doses de bloqueadores de canal de cálcio, bem como diminuir a ativação neuro-hormonal presente na HAP. Até o momento, seu efeito demonstrado sobre o débito cardíaco é apenas de discreta magnitude.

Oxigênio

Embora algumas séries de casos tenham apontado que o uso contínuo de oxigênio em portadores de hipertensão pulmonar leve a melhora do quadro, estudos controlados não obtiveram o mesmo achado. Dessa forma, as indicações de oxigenoterapia em pacientes com HAPI seguem as recomendações e os níveis de oxigenação comuns às outras doenças do parênquima pulmonar.

Tratamento específico

Essa fase do tratamento se caracteriza pela utilização de drogas com ação direta sobre a circulação pulmonar. O número de drogas disponíveis para o tratamento específico da HAPI cresceu na mesma medida em que aumentou o conhecimento sobre a fisiopatologia da doença e, consequentemente, sobre os potenciais alvos terapêuticos.

Bloqueadores de canal de cálcio (BCC)

Uma pequena parcela de pacientes portadores de HAPI mantém o fenômeno de vasoconstrição como principal mecanismo envolvido na patogenia da hipertensão pulmonar. Nessa população, podem-se utilizar altas doses de bloqueadores de canal de cálcio, vasodilatadores não seletivos da circulação pulmonar, conforme já mencionado. Entre os bloqueadores de canal de cálcio utilizados de forma prolongada, o diltiazem apresenta seu efeito vasodilatador pulmonar com o menor efeito inotrópico negativo. Em longo prazo, são definidos como respondedores ao uso de BCC os pacientes que se mantêm em classe funcional I-II por mais de 1 ano.

Nas décadas de 1980 e 1990, alguns estudos não controlados sugeriram aumento de sobrevida com o uso de BCC nessa população. Em 2005, Sitbon et al. observaram, em estudo retrospectivo, que a população de respondedores em longo prazo é pequena (menos de 10%) e apresenta características distintas daquelas que respondem ao teste vasodilatador, mas não sustentam resposta em longo prazo. Esse dado pode ser explicado pelo fato de que os pacientes respondedores ao critério pressórico têm hemodinâmica basal muito semelhante aos indivíduos normais, portanto provavelmente com menor grau de lesões instaladas.

Na população de "não respondedores", o uso de BCC pode estar associado a complicações hemodinâmicas e até óbito, motivo para não serem recomendados sem a avaliação hemodinâmica; portanto, é fundamental a realização do teste agudo com vasodilatador durante a investigação da HP.

Prostanoides

Os derivados de prostaciclina foram as primeiras drogas utilizadas de forma específica na hipertensão pulmonar, com resultados significativos na melhora da capacidade funcional e na sobrevida.

a) Epoprostenol: entre os prostanoides, o epoprostenol foi a primeira droga a mostrar impacto sobre melhora da capacidade funcional, medida por meio do teste de caminhada de 6 minutos, redução sustentada da resistência vascular pulmonar e ganho de sobrevida. Entretanto, algumas limitações devem ser ressaltadas: a droga não está disponível no Brasil; é necessária a administração endovenosa contínua por meio de bomba de infusão conec-

tada a um cateter central, o que, além de aumentar o custo do tratamento, traz os riscos inerentes a um cateter central de longa duração, em que a infecção tem particular importância. Em virtude do resultado consistente de quatro estudos randomizados e controlados, o epoprostenol é considerado como droga com nível de evidência A para o tratamento de pacientes com hipertensão arterial pulmonar classe funcional III e IV. Recomenda-se que o epoprostenol seja a droga de primeira escolha em pacientes em classe funcional IV.

b) Iloprost: análogo da prostaciclina que apresenta maior estabilidade e meia-vida que o epoprostenol. O iloprost pode ser usado por via inalatória, aparecendo como terapia alternativa ao uso do epoprostenol. O primeiro trabalho testando o seu uso prolongado por período de 1 ano, em pacientes com HAPI, demonstrou melhora sustentada sobre a capacidade de exercício e a hemodinâmica pulmonar. Esses efeitos também foram observados em pacientes com hipertensão pulmonar associada à doença tromboembólica crônica. O iloprost apresenta alta seletividade pulmonar, com poucos efeitos sistêmicos, embora seis a nove inalações por dia sejam necessárias como manutenção do tratamento.

c) Treprostinil: em virtude das potenciais complicações relacionadas à infusão contínua de epoprostenol, o treprostinil, com maior meia-vida, foi desenvolvido para uso subcutâneo. Estudo com essa droga evidenciou melhora no teste de caminhada de 6 minutos e na hemodinâmica pulmonar. Pacientes que utilizaram maiores doses foram os que tiveram maior benefício, denotando aparente curva dose-resposta. Em contrapartida, apresentaram maior incidência de efeitos colaterais, como dor e eritema no local da aplicação, além de cefaleia e dor mandibular. É possível ainda o uso endovenoso ou inalatório do treprostinil; essas vias de administração, no entanto, ainda requerem estudos que evidenciem a eficácia da medicação com o uso isolado ou em associação com outras medicações específicas para o tratamento da HAP.

d) Beraprost: primeiro análogo da prostaciclina para uso oral. Estudos iniciais, não controlados, demonstraram melhora hemodinâmica, de classe funcional e até mesmo da sobrevida em pacientes com HAPI. Estudos posteriores de melhor qualidade não evidenciaram efeito sustentado nas variáveis hemodinâmicas ou mesmo na sobrevida, embora tenham observado melhora no teste de caminhada e no tempo livre de progressão da doença. Atualmente, programa-se o estudo do beraprost como medicação adjuvante, ou seja, em associações com outras classes de medicamentos para HP.

Inibidores de endotelina-1 (ET-1)

O conhecimento de que a ET-1 tem importante papel patogênico no desenvolvimento da HAPI fez com esse fosse alvo terapêutico potencialmente importante no manuseio de pacientes com HAP, por meio do bloqueio de seus receptores.

a) Bosentana: primeira droga da classe estudada. Antagonista não seletivo dos receptores ET-1A e ET-1B, a bosentana demonstrou, em dois estudos clínicos randomizados que incluíram pacientes com HAPI e hipertensão arterial pulmonar associada à esclerodermia, efeito sobre melhora da capacidade de exercício, da classe funcional e das variáveis hemodinâmicas. Estudos mais recentes sugerem que seu uso possa ter impacto significativo na sobrevida dos pacientes, assim como na qualidade de vida. Seu principal efeito adverso é a hepatotoxicidade, em geral dose-dependente e reversível com sua interrupção. Ressaltamos que durante o tratamento deve haver monitorização sistemática de AST, ALT e bilirrubinas. A bosentana é considerada droga com nível de evidência A no tratamento de pacientes em classe funcional III, tendo sido sugerida como primeira escolha para essa população, principalmente por sua apresentação ser oral.

b) Sitaxsentan: inibidor seletivo do receptor A de endotelina (ET-1A) – com afinidade de cerca de 6.000:1 em relação à sua afinidade com o ET-1B. Estudos clínicos realizados desde 2002 demonstraram que a melhor dose de administração da droga é de 100 mg/dia por via oral, devendo-se tomar o mesmo cuidado como quando da utilização da bosentana em relação à monitorização das enzimas hepáticas. Como o sitaxsentan é droga que inibe a enzima citocromo P450 2C5, há possível efeito potencializador da varfarina – a dose basal de varfarina utilizada pelo paciente deve ser reduzida em 80% no início da administração do sitaxsentan para então ser ajustada cuidadosamente.

c) Ambrisentan: também é um inibidor seletivo de receptor da endoltelina (ET-1A) recentemente aprovado nos EUA para pacientes em classe funcional II e III. Estudos clínicos randomizados demonstraram sua eficácia e segurança; sua potencial vantagem é que a incidência de eventos descritos como hepatotoxicidade por droga parece ser menor que aquela associada ao uso de bosentana ou sitaxsentan. Não existem relatos de interação medicamentosa associada às drogas mais comumente utilizadas para o tratamento da HAPI.

Inibidores da fosfodiesterase-5

A inibição de GMPc por ação de fosfodiesterases, particularmente a tipo 5, isoforma predominante no pulmão, resulta em perda do relaxamento das células musculares lisas. A sildenafila e a tadalafila são dois exemplos de inibidores da fosfodiesterase-5. A inibição da fosfodiesterase-5 promove acúmulo de GMPc, aumentando a vasodilatação mediada por NO, e também exerce efeitos antiproliferativos sobre a célula muscular lisa, atuando sobre o remodelamento vascular. Alguns estudos não controlados vêm demonstrando benefício da sildenafila em pacientes com HAP desde 2001, mas foi em 2005 que um estudo randomizado e controlado envolvendo maior número de pacientes comprovou o impacto da sildenafila sobre ganho funcional, melhora da capacidade de exercício e redução dos valores de pressão de artéria pulmonar em pacientes com HAPI, esclerodermia e lúpus, e portadores de *shunt* sistêmico-pulmonar. A sildenafila também demonstrou eficácia em portadores de tromboembolismo pulmonar crôni-

co não candidatos a tratamento cirúrgico (séries de casos). Séries de casos com o uso da tadalafila também já foram publicadas, evidenciando ganho funcional e o resultado do estudo multicêntrico é aguardado para breve.

Terapia combinada

Como muitas vezes o tratamento com agente específico não é capaz de promover a melhora desejada, agentes terapêuticos que utilizam alvos distintos podem ser uma opção terapêutica, com a possibilidade da ação sinérgica de drogas. Entretanto, nem sempre a administração conjunta de duas drogas é benéfica ou segura. Alguns estudos procuraram avaliar a resposta de pacientes com HAPI ao que se chama de "tratamento combinado":

a) Prostanoides e inibidores de endotelina: no estudo BREATHE-2, 33 pacientes com HAPI em classe funcional II ou III que receberam epoprostenol endovenoso foram randomizados para receber bosentana ou placebo. Ao final de 16 semanas os pacientes que receberam tratamento combinado apresentaram uma tendência à melhora hemodinâmica e nenhuma diferença em relação ao teste de caminhada de 6 minutos. A associação entre iloprost inalatório e bosentana também foi testada no estudo STEP-1 e COMBI, em que houve uma melhora em 12 semanas tanto das medidas hemodinâmicas quanto do teste de caminhada de 6 minutos; entretanto, este benefício não se manteve após o período de estudo.

b) Prostanoides e inibidores de PDE-5: o uso de sildenafila em associação com o iloprost inalatório é benéfico em pacientes que apresentavam piora sob utilização de iloprost como monoterapia. A associação de epoprostenol endovenoso e sildenafila ainda está sob investigação.

c) Inibidores de endotelina e inibidores de PDE-5: talvez a associação mais atraente, por serem drogas de administração oral. Existem séries de casos que descrevem efeitos benéficos da associação dessas drogas; entretanto, sabe-se que a biodisponibilidade de sildenafila pode ser reduzida quando administrada em conjunto com a bosentana por meio da indução da enzima P450-CYP3A4. Além disso, não há ainda dados seguros sobre o perfil de hepatotoxicidade da bosentana quando em associação com a sildenafila. Atualmente, o estudo multicêntrico que pretende responder essas questões está em andamento.

Perspectivas de tratamento

Os mecanismos fisiopatológicos associados à hipertensão pulmonar têm trazido à luz novas perspectivas de tratamento. Entre elas, destacam-se os antagonistas de PDGF, os inibidores seletivos de recaptação de serotonina, os inibidores de Rho-kinase, estatinas, além do tratamento com células progenitoras endoteliais e terapia genética.

Tratamento cirúrgico da HAP

O tratamento cirúrgico da HAP compreende duas modalidades: a septostomia atrial e o transplante pulmonar. Ambas são alternativas para os casos que evoluem com piora funcional mesmo em vigência de terapia específica otimizada. A septostomia tem como função aliviar a carga pressórica do ventrículo direito por meio da criação de um *shunt* direita-esquerda no território atrial. O procedimento é de alta complexidade em virtude da mortalidade associada e da necessidade de experiência na realização de septosmias. O transplante pulmonar continua tendo como principal indicação a deterioração funcional, embora critérios hemodinâmicos possam ser utilizados de forma mais objetiva.

Considerações finais

- As vasculites pulmonares primárias se caracterizam pela inflamação dos vasos pulmonares.
- Sinais e sintomas apresentados pelos pacientes são consequentes à isquemia e/ou sangramento do território pulmonar acometido.
- Considera-se o diagnóstico de vasculite pulmonar nos pacientes com hemoptise e/ou sangramento alveolar.
- A radiografia de tórax geralmente mostra nodulações e/ou opacidades pulmonares múltiplas, escavadas e/ou justapleurais.
- O anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) deverá ser sempre solicitado, pois, se positivo, corroborará o diagnóstico de vasculite.
- As vasculites pulmonares normalmente apresentam-se acompanhadas de sintomas e sinais sistêmicos.
- O tratamento das vasculites pulmonares consiste em corticosteroides e imunossupressores. Imunoglobulina endovenosa e plasmaférese nos casos refratários.
- As síndromes pulmonares hemorrágicas representam uma importante e grave emergência pneumológica.
- O mecanismo fisiopatológico básico em comum com as várias causas de hemorragia alveolar é a lesão da microcirculacão pulmonar.
- Alguns medicamentos (difenil-hidantoína, propiltiouracil, D-penicilamida, sirolimo) e drogas ilícitas (cocaína) podem desencadear vasculites imunomediadas.
- Tratamento da hemorragia alveolar: suporte ventilatório, reposição de hemácias, correção de coagulopatias, tratamento de infecção, pulso com metilprednisolona, imunoglobulina endovenosa/plasmaférese e ciclofosfamida se confirmada vasculite ou doença do colágeno.
- A hipertensão arterial pulmonar é definida na presença de pressão média de artéria pulmonar 25 mmHg em repouso ou 30 mmHg em exercício, ou, ainda, pressão sistólica da artéria pulmonar maior que 35 mmHg.
- A tríade fisiopatológica da hipertensão pulmonar consiste em vasoconstrição, trombose *in situ* e remodelamento vascular e a sua terapêutica visa tentativas de mudança nessa tríade.
- A hipertensão pulmonar pode ser arterial, capilar e venosa.
- Causas possíveis da hipertensão pulmonar devem ser investigadas para se fazer um diagnóstico e terapêutica específicos.

■ Os sintomas mais comuns são dispneia, tosse seca, palpitações, pré-síncope e síncope.

■ Achados mais frequentes de exame físico: hiperfonese da segunda bulha (componente pulmonar), sopro sistólico (especialmente no foco tricúspide) e edema periférico.

■ O tratamento da hipertensão pulmonar consiste no uso de oxigênio, vasodilatadores, anticoagulantes e, mais recentemente, inibidores da remodelação vascular.

■ Se necessária ventilação mecânica, deve ser iniciada com as menores pressões positivas possíveis nas vias aéreas para evitar sobrecarga das câmaras direitas. Deve-se ajustar a volemia do paciente e utilizar agentes vasoativos se necessário.

Referências bibliográficas

1. Barbas CSV, Borges ER, Antunes T. Vasculites pulmonares: quando suspeitar e como fazer o diagnóstico. J Bras Pneumol. 2005;31(1):4-8.
2. Antunes T, Barbas CSV. Granulomatose de Wegener. J Bras Pneumol 2005; 31(1):21-6.
3. Borges ER, Ab'Saber AM, Barbas CSV. Síndromes hemorrágicas pulmonares. J Bras Pneumol. 2005;31(1):36-43.
4. Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. Annals of the Rheumatic Diseases. 2007;66(2):222-7.
5. Pagnoux C, Guilpain P, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome. Current Opinion in Rheumatology. 2007;19(1):25-32.
6. Kallenberg CGM. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. Current Opinion in Rheumatology. 2007;19(1):17-24.
7. Falk RJ, Hoffman GS. Controversies in small vessel vasculitis – comparing the rheumatology and nephrology views. Current Opinion in Rheumatology. 2007; 19(1):1-9.
8. Kallenberg CGM, Heeringa P, Stegeman CA. Mechanisms of disease: pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides. Nature Clinical Practice Rheumatology. 2006;2(12):661-70.
9. Baki K, Villiger PM, Jenni D, Meyer T, Beer JH. Behcet's disease with life-threatening haemoptoe and pulmonary aneurysms: complete remission after infliximab treatment. Annals of the Rheumatic Diseases. 2006;65(11):1531-2.
10. Cosgrove GP, Schwarz MI. Vasculitis & the diffuse alveolar hemorrhage syndromes. Currrent. Diagnosis & Treatment in Pulmonary Medicine. 2003;20:204-12.
11. Parrot A, Fartoukh M, Cadranel J. Alveolar hemorrhage. Rev Mal Respir. 2015 Apr;32(4):394-412.
12. Cohem S. Diffuse pulmonary hemorrhage: evolutionary "flaw" or consequence of evolutionary progress? Am J Med Sci. 2002;323(3):130-9.
13. Schwarz MI, Fontenot AP. Drug-induced diffuse alveolar hemorrhage syndromes and vasculitis. Clin Chest Med. 2004;25:133-40.
14. Frankel SK, Cosgrove GP, Fischer A, Meehan RT, Brown KK. Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculitis. Chest. 2006;129:452-65.
15. Stasi R, Stipa E, Del Poeta G, Amadori S, Newland AC, Provan D. Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. Rheumatology. 2006;45(11):1432-6.
16. Pesci A, Manganelli P. Respiratory system involvement in antineutrophil cytoplasmic-associated systemic vasculitides. Drugs RD. 2007;8(1):25-42.
17. Greco A, De Virgilio A, Rizzo MI, Gallo A, Magliulo G, Fusconi M, et al. Microscopic polyangiitis: Advances in diagnostic and therapeutic approaches. Autoimmun Rev. 2015 Sep;14(9):837-44.
18. Choo E, Ledford D. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss vasculitis). J Allergy Clin Immunol Pract. 2015;3(3):466-7.
19. Lally L, Spiera RF. Pulmonary vasculitis. Rheum Dis Clin N Am. 2015;41:315-31.
20. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004;43:40S-47S.
21. Galiè N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G, Rubin LJ. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004;43:81S-88S.
22. Moloney EW, Evans TW. Pathophysiology and pharmacological treatment of pulmonary hypertension in acute respiratory distress syndrome. Eur Respir J. 2003;21:720-7.
23. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2004;351:1425-36.
24. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med. 1992;327:76-81.
25. Souza R, Bogossian HB, Humbert M, Jardim C, Rabelo R, Amato MB, et al. N-Terminal Pro-BNP as a hemodynamic marker in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2005;25(3):509-13.
26. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. J Cardiol. 2001;37:110-1.
27. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:800-4.
28. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2002;347:322-9.
29. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. Primary Pulmonary Hypertension Study Group A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. N Engl J Med. 1996;334:296-302.
30. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2002;346:896-903.
31. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. J Am Coll Cardiol. 2004;43:1149-53.
32. Carvalho CRR, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GPP, Lorenzi Filho G, et al. Temporal hemodynamic effects of permissive hypercapnia associated with ideal PEEP in ARDS. Am J Respir Crit Care Med. 1997;156(5):1458-66.
33. Souza R, Amato MBP, Demarzo SE, Deheinzelin D, Barbas CSV, Schettino GPP, Carvalho CRR. Pulmonary capillary wedge pressure in pulmonary hypertension. Crit Care. 2005;9(2):132-8.
34. Souza R, Amato MBP, Demarzo SE, Deheinzelin D, Barbas CSV, Caruso P, et al. Ação da adenosina na circulação pulmonar de pacientes com hipertensão pulmonar primária. J Bras Pneumol. 2005;31(1):20-4.
35. Domenighetti G. Prognosis, screening, early detection and differentiation of arterial pulmonary hypertension. Swiss Med Wkly. 2007;137:331-6.
36. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2007;131(6):1917-28.

18 Hipertensão Pulmonar

Rogério Souza
Carlos Viana Poyares Jardim
Caio Júlio César dos Santos Fernandes
Guilherme Henrique Hencklain Fonseca
Mario Terra Filho

SUMÁRIO

Circulação pulmonar

No feto, as trocas gasosas ocorrem na placenta e o fluxo pulmonar é baixo, suficiente para prover as necessidades nutricionais do pulmão em crescimento e executar suas funções metabólicas e endócrinas. O fluxo pulmonar próximo ao término da gestação é de aproximadamente 8 a 10% do débito cardíaco (DC) ventricular combinado. Esse débito é baixo apesar da dominância do ventrículo direito (VD), que é responsável por 60 a 65% do DC. A maior parte do débito é desviada dos pulmões por meio do *ductus arteriosus* com destino à aorta torácica descendente e à placenta para oxigenação. A pressão arterial pulmonar (PAP) média do feto aumenta progressivamente com a gestação, aproximando-se de 50 mmHg próximo do nascimento, 2 a 3 mmHg acima da pressão da aorta.

Ao nascimento, a resistência vascular pulmonar cai abruptamente com o início da ventilação alveolar e o fluxo pulmonar aumenta de 8 a 10 vezes. Os níveis de PAP observados no adulto são alcançados entre 2 e 6 semanas de vida.

Essas mudanças são devidas ao remodelamento vascular, involução muscular e mudanças reológicas. Com a grande elevação do fluxo sanguíneo pulmonar, o aumento do retorno venoso pulmonar dentro do átrio esquerdo (AE) reverte a diferença de pressão entre os átrios e a agora maior pressão à esquerda fecha a válvula do forâmen oval, evitando *shunting* significativo da direita para esquerda. Além disso, poucas horas após o nascimento ocorre o fechamento do *ductus arteriosus*. Tais movimentos resultam na separação efetiva entre as circulações sistêmica e pulmonar após o nascimento.

Hemodinâmica pulmonar

O leito vascular pulmonar normal é um sistema altamente complacente, de baixa pressão e resistência, com capacidade de acomodar grandes aumentos do fluxo sanguíneo com elevações mínimas da PAP[1].

O estudo da hemodinâmica pulmonar apresentou grande avanço após o desenvolvimento das técnicas de cateterismo dos vasos pulmonares. A introdução do cateter na artéria pulmonar possibilita não somente a mensuração das pressões sanguíneas no território vascular pulmonar, mas também a medida do DC.

O montante de sangue que passa pela circulação pulmonar equivale a aproximadamente 99% da quantidade que passa simultaneamente pela circulação sistêmica. A diferença equivale às parcelas da circulação brônquica e coronária que retornam ao ventrículo esquerdo sem passar pelo VD.

Os fatores físicos que regulam o fluxo nos vasos sanguíneos seguem princípios que incorporam o equivalente hidráulico da equação de resistência da lei de Ohm e equação de Poiseuillle-Hagen. Esses princípios foram de-

finidos para tubos rígidos e preenchidos por fluidos com propriedade newtoniana. Tais prerrequisitos não estão presentes na circulação pulmonar, já que o diâmetro, volume, geometria e número de vasos podem mudar, de acordo com as mudanças de fluxo. O sangue, por ser uma solução coloidal, não tem comportamento newtoniano, com sua viscosidade mudando conforme a velocidade e a força de cisalhamento a que é submetido.

Para fins práticos, no entanto, o fluxo sanguíneo através dos vasos pulmonares é estudado como se seguisse a dinâmica prevista pela lei de Poiseuille:

$$Q = \frac{\Delta P}{R}$$

Em que Q = fluxo; ΔP = gradiente de pressão (nesse caso, a diferença entre a pressão média da artéria pulmonar e a pressão média do átrio esquerdo); e R = resistência oferecida pela vasculatura pulmonar à sua perfusão. O gradiente de pressão é dependente do trabalho dos ventrículos cardíacos. O VD gera a PAP durante sua sístole e o esquerdo tem a pressão do AE reduzida ao mínimo durante sua diástole.

A circulação pulmonar normal é um circuito de baixa resistência, com pouco, se algum, tono vascular em repouso, e os fatores mais importantes influenciando a PAP média são as pressões hidrostática, intra-alveolar, atrial esquerda e os gases alveolares.

A PAP média é da ordem aproximada de 14 mmHg (sistólica de 21 mmHg e diastólica de 9 mmHg). No átrio esquerdo a pressão média é de 5 mmHg. O gradiente de pressão é, portanto, de aproximadamente 9 mmHg. Esse gradiente é de um oitavo a um décimo do vigente na circulação sistêmica. Já a resistência vascular pulmonar normal oscila entre 1 e 2 unidades Wood (equivalente a 80 a 160 dinas.seg.cm^{-5})[2].

Hipertensão pulmonar

Situações clínicas que levem à diminuição da complacência e/ou ao aumento da resistência vascular pulmonar podem determinar elevação dos níveis pressóricos do território vascular pulmonar, caracterizando assim o aparecimento de hipertensão pulmonar.

A hipertensão pulmonar é definida como aumento da pressão média da artéria pulmonar (PAPM) acima de 25 mmHg em repouso, aferida de forma invasiva, por meio da cateterização da artéria pulmonar[3].

Classificação

A diversidade de condições clínicas associadas à gênese de hipertensão pulmonar trouxe a necessidade de um sistema de classificação que mais bem permitisse a avaliação prognóstica, terapêutica e mesmo fisiopatológica. De acordo com o mecanismo predominantemente responsável pelo aumento pressórico na circulação pulmonar ou ainda de acordo com o território vascular mais comprometido, classifica-se a hipertensão pulmonar em cinco grupos distintos (Quadro 1). É de importância fundamental a compreensão da classificação da hipertensão pulmonar, pois ela define a abordagem terapêutica a ser utilizada. Outro ponto relevante diz respeito à frequência das diferentes formas de hipertensão pulmonar. Os grupos 2 (hipertensão pulmonar por doença cardíaca esquerda), 3 (hipertensão pulmonar por doença pulmonar e/ou hipóxia) e 4 (hipertensão pulmonar tromboembólica crônica) constituem as formas mais frequentes de hipertensão pulmonar, devendo a abordagem diagnóstica, portanto, iniciar-se pela investigação desses grupos[4].

Entre todas as classes de hipertensão pulmonar, destacam-se a hipertensão arterial pulmonar (HAP) e tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo (TEPCH), por terem tratamento específico, sendo essas formas de hipertensão pulmonar o principal foco deste capítulo.

Hipertensão arterial pulmonar

Define-se como hipertensão arterial pulmonar, a elevação da pressão do sistema arterial pulmonar (PAP média > 25 mmHg), na presença de pressão capilar pulmonar (estimada por meio da pressão de oclusão da artéria pulmonar) normal (< 15mmHg), caracterizando assim o acometimento pré-capilar predominante. São várias as subformas de HAP presentes no grupo 1, com características peculiares que merecem ser ressaltadas.

A hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPi) é definida por um caso esporádico, sem qualquer antecedente familiar relacionado ou fatores de risco associados ao aumento da pressão arterial pulmonar; é, portanto, um diagnóstico de exclusão.

Pacientes com história familiar de HAP ou ainda com identificação de genes relacionados são classificados como portadores de hipertensão arterial pulmonar hereditária. O mais importante dos genes relacionados ao desenvolvimento da HAP, presente em aproximadamente 80% das famílias com múltiplos casos de HAP, é um gene pertencente a família do TGF-beta, conhecido como BMPR-2 (*bone morphogenetic Protein receptor type 2*), embora outras mutações também sejam atualmente relacionadas com o desenvolvimento de HAP, como nos genes: ALK1, endoglina, Smad9, CAV1 e KCNK3. Apesar do avanço na avaliação genética de pacientes com HAP, em uma proporção significativa de casos familiares ainda não se identifica o gene associado[5].

Algumas drogas e toxinas foram reconhecidas ao longo dos anos como fatores de risco para o desenvolvimento de HAP, sendo os inibidores de apetite derivados do aminorex ou da fenfluramina a principal classe de medicamentos associados ao desenvolvimento da hipertensão pulmonar. Embora essas medicações tenham sido retiradas de circulação, outros medicamentos com potencial associação ainda são utilizados rotineiramente devendo-se, portanto considerar a hipótese de hipertensão pulmonar em usuários que passem a apresentar sintomas característicos da doença[6].

Quadro 1. Classificação da hipertensão pulmonar

1. Hipertensão arterial pulmonar (HAP) 1.1 HAP idiopática 1.2 HAP hereditária 1.2.1 BMPR2 1.2.2 ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3 1.2.3 Desconhecido 1.3 Induzida por drogas ou toxinas 1.4 Associada a: 1.4.1 Doenças do tecido conectivo 1.4.2 Infecção por HIV 1.4.3 Hipertensão portal 1.4.4 Doenças cardíacas congênitas 1.4.5 Esquistossomose 1' Doença pulmonar veno-oclusiva e/ou hemangiomatose capilar pulmonar 1'' Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido
2. Hipertensão pulmonar por doença cardíaca esquerda 2.1 Disfunção sistólica ventricular esquerda 2.2 Disfunção diastólica ventricular esquerda 2.3 Doença valvar 2.4 Lesões obstrutivas congênitas ou adquiridas do trato de entrada ou saída do coração esquerdo e cardiomiopatias congênitas
3. Hipertensão pulmonar por doença pulmonar e/ou hipóxia 3.1 Doença pulmonar obstrutiva crônica 3.2 Doença pulmonar intersticial 3.3 Outras doenças pulmonares com distúrbio misto 3.4 Distúrbios do sono 3.5 Doenças de hipoventilação alveolar 3.6 Exposição crônica a altas altitudes
4. Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica (TEPC)
5. Hipertensão pulmonar por mecanismos multifatoriais desconhecidos 5.1 Doenças hematológicas: anemia hemolítica crônica, doenças mieloproliferativas, esplenectomia 5.2 Doenças sistêmicas: sarcoidose, histiocitose pulmonar, linfangioleiomiomatose 5.3 Outras: obstrução tumoral, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crônica, hipertensão pulmonar segmentar

Das doenças do tecido conectivo, a que tem prevalência de HAP mais bem estabelecida é a esclerose sistêmica, com taxa de ocorrência em torno de 7 a 12%. Além disso, o prognóstico desses pacientes é pior, comparado com o prognóstico de pacientes com a forma idiopática, com mortalidade em 1 ano de cerca 30% contra 15%. Sendo assim, a suspeição diagnóstica de hipertensão arterial pulmonar em pacientes com esclerose sistêmica deve ser sempre alta, a fim de realizar o diagnóstico o quanto antes e poder iniciar terapia específica, o que pode melhorar o desfecho desses pacientes. São vários os mecanismos que podem levar ao desenvolvimento de HP em pacientes com esclerose sistêmica, além da vasculopatia pulmonar isolada. São também importantes: indução de intersticiopatia, disfunção diastólica de ventrículo esquerdo (VE) e até mesmo acometimento direto do coração. Isso faz com que a avaliação global do paciente com esclerose sistêmica seja de particular importância para a classificação e consequente abordagem terapêutica adequadas. A prevalência de HAP em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e doença mista do tecido conjuntivo não é tão bem definida e se mostra bem menor que em pacientes com esclerose sistêmica. Na ausência de doença pulmonar fibrosante, o desenvolvimento de HP em outras doenças do tecido conectivo é bem menos frequente[7].

A associação entre HAP e a infecção por HIV é bem estabelecida, apesar de ser uma causa menos frequente de HAP. Ao longo dos anos, após a instituição da terapia antirretroviral, além da terapia específica para HAP, a mortalidade desse subgrupo de pacientes apresentou uma melhora substancial, com sobrevida em 5 anos estimada em mais de 70%. Alguns pacientes chegam a apresentar normalização dos valores de pressão de artéria pulmonar com o tratamento crônico. As alterações clínicas, histopatológicas da vasculatura pulmonar e hemodinâmicas são iguais às presentes na HAPi. Apesar disso, ainda não é bem estabelecido o mecanismo que leva a tais alterações. Suspeita-se da ação indireta do vírus por meio de citocinas, endotelinas, fatores de crescimento e proteínas virais[8].

Define-se hipertensão portopulmonar (HPoP) pela associação de hipertensão arterial pulmonar associada a hipertensão do sistema portal. Esse tipo de HAP está bem relacionado com a presença de pressão aumentada no sistema portal, independentemente da gravidade da doença hepática de base. Em pacientes com hipertensão portal, há uma incidência de 2 a 6% de HPoP. A avaliação hemodinâmica é de fundamental importância, uma vez que em pacientes com hepatopatia pode haver outros motivos para a elevação pressórica na circulação pulmonar, como o estado hiperdinâmico desses pacientes associado a elevação da pressão do capilar pulmonar e disfunção diastólica. Embora a hipertensão pulmonar se desenvolva de forma independente da gravidade da doença hepática, essa última tem grande impacto na sobrevida desses pacientes, além da própria vasculopatia pulmonar em si[9].

As doenças cardíacas congênitas (principalmente as que se caracterizam por significativo *shunt* sistêmico-pulmonar) podem gerar hipertensão pulmonar por conta do aumento do fluxo sanguíneo na vasculatura pulmonar não adaptada a tal sobrecarga, assim como aumento da pressão local, gerando remodelamento vascular, com elevação da RVP e em estágios mais avançados, inversão da direção do *shunt*, caracterizando a síndrome de Einsenmenger. Pacientes apresentando *shunt* esquerdo-direito devem sempre ser avaliados com vistas à possibilidade de correção cirúrgica, apesar de não existirem critérios absolutos que definam operabilidade nesses casos. Pacientes que apresentem defeitos cardíacos cuja dimensão ou fluxo não justifiquem a presença de hipertensão pulmonar ou ainda aqueles que tenham já se submetido a correção do defeito cardíaco são considerados, no que tange à abordagem terapêutica, semelhantes aos pacientes com a forma idiopática da HAP. Em razão do desenvolvimento no conhecimento das cardiopatias e de suas repercussões, a sobrevida desses pacientes vem aumentando de forma significativa[4].

A HAP relacionada a esquistossomose, tem semelhança tanto clínica quanto histopatológica com outras formas de HAP. O mecanismo que gera as alterações vasculares é multifatorial, compreendendo desde o desenvolvimento de algum grau de hipertensão portal, passando pela inflamação vascular gerada pela presença dos ovos do schistosoma. A esquistossomose acomete certa de 200 milhões de pessoas no mundo e até 10% dos indivíduos infectados desenvolvem forma hepatoesplênica, condição mais associada ao desenvolvimento de HAP. Recentemente foi demonstrado que pacientes com hipertensão pulmonar associada a esquistossomose apresentam padrão de resposta terapêutica similar ao que já foi demonstrado em outras formas de HAP[10].

Fisiopatologia

A patogênese da HAP é complexa e envolve a interação entre fatores genéticos e estímulos ambientais ou patológicos que podem deflagrar o desenvolvimento da arteriopatia pulmonar, por meio de três mecanismos: vasoconstrição, trombose *in situ* e remodelamento vascular. Muito do que se sabe hoje quanto à fisiopatologia da HAP deriva, na verdade, de conhecimentos estabelecidos em uma forma específica de HAP em que nenhum fator causal ou associado pode ser identificado, conhecida como hipertensão arterial pulmonar idiopática (HAPI) (anteriormente conhecida como hipertensão pulmonar primária).

Na maior parte dos pacientes, é possível identificar desequilíbrio entre moléculas com propriedades vasomotoras e de controle da proliferação celular. Vários estudos detectaram aumento da produção de tromboxane A2, serotonina, endotelina 1, VEGF-1 e adrenomedulina, além de diminuição da produção de prostaciclina e peptídeo intestinal vasoativo (VIP). São também observadas alterações na função e expressão tecidual de canais de potássio voltagem-dependente. O efeito resultante desse desequilíbrio é o aumento do tônus vascular, estímulo à proliferação de células endoteliais e musculares lisas (portanto, remodelação vascular) e ainda trombose *in situ*.

Diagnóstico

Manifestações clínicas

O sintoma de apresentação mais comum da hipertensão pulmonar é a dispneia aos esforços. A apresentação clínica depende da causa subjacente, com destaque para aquelas associadas a doenças autoimunes. Os sintomas e achados do exame físico são mais exuberantes conforme o avanço da doença.

É importante caracterizar o estado funcional de base do paciente por meio da escala da Organização Mundial de Saúde (OMS), que é semelhante à escala da New York Heart Association (NYHA) para doenças cardíacas, com a inclusão da pré-síncope e síncope nas classes funcionais III e IV.

A HP é caracterizada pela elevação crônica da PAP e da RVP, levando a dilatação e hipertrofia ventricular direita. Quando os mecanismos adaptativos do VD não são capazes de compensar a sobrecarga hemodinâmica ocorre a insuficiência cardíaca direita, que é a principal causa de óbito nessa população (Figura 1).

A insuficiência ventricular direita é caracterizada pela piora da dispneia, hepatomegalia, ascite e edema periférico. Indivíduos com HAP grave apresentam onda *v* proeminente no pulso venoso jugular, terceiro som cardíaco de origem ventricular direita e sopro holossistólico por conta da regurgitação tricúspide. Outros sintomas presentes são a angina, cianose, rouquidão por compressão do nervo laríngeo e nos quadros mais avançados síncope e pré-síncope.

Exames complementares

Em virtude dos sintomas clínicos incaracterísticos e da diversidade de quadros associados, a investigação de quadros suspeitos de hipertensão pulmonar é extensa, demandando grande número de exames e, portanto, a procura de centros de referência[3]. Os exames mais realizados durante a avaliação de pacientes com suspeita de quadro de hipertensão pulmonar são descritos a seguir.

Eletrocardiograma

O eletrocardiograma (ECG) tem especificidade de 70% e sensibilidade de 55% na detecção de HAP e geralmente demonstra aumento atrial e ventricular direito. Podem estar presentes bloqueios do ramo direito e mudanças inespecíficas da onda T e do segmento ST. A presença de aumento atrial esquerdo ou fibrilação atrial sugere a presença de hipertensão venosa, em vez de HAP. Deve-se, entretanto, salientar que nas fases iniciais da doença o ECG pode ser normal.

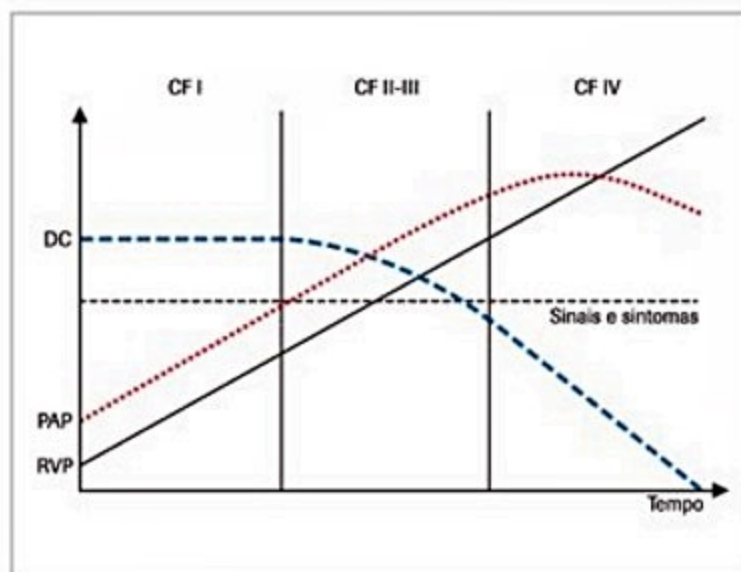



Figura 1. Relação entre a progressão clínica e deterioração hemodinâmica

CF: classe funcional da OMS; DC: débito cardíaco; PAP: pressão de artéria pulmonar; RVP: resistência vascular pulmonar.
Fonte: Adaptado de Domenighetti, 2007[11].

Radiografia de tórax

A radiografia de tórax pode ser útil na identificação de doenças do parênquima pulmonar que possam estar associadas à gênese da hipertensão pulmonar, como a doença pulmonar obstrutiva crônica ou ainda as doenças intersticiais pulmonares. Além disso, pode apresentar sinais sugestivos da presença de hipertensão pulmonar, como aumento do diâmetro das artérias pulmonares e/ou aumento das câmaras cardíacas direitas, por exemplo. Todavia, assim como o ECG, pode ser absolutamente normal quando do início dos sintomas.

Alterações laboratoriais

Os estudos laboratoriais são, em geral, pouco específicos. É imperativo excluir causas subjacentes de HAP por meio de testes para HIV, avaliação da função tireoidiana e hepática. No caso das doenças autoimunes, é preciso ter em mente que a proporção de FAN (fator antinuclear) em baixos títulos, sem significado clínico, é levemente superior do que na população geral.

Alguns exames bioquímicos são propostos como marcadores biológicos da doença. Ainda não há, porém, um teste sanguíneo com capacidade discriminatória suficiente para ser proposto como instrumento de triagem ou acompanhamento no lugar do ecocardiograma. Os peptídeos natriuréticos estão entre os marcadores mais utilizados.

Ecocardiograma

O ecocardiograma é especialmente importante na avaliação inicial da doença, constituindo-se na principal forma de avaliação não invasiva para a estimativa das pressões vasculares pulmonares.

A estimativa da pressão pulmonar pelo ecocardiograma é efetuada por meio da medida da velocidade do fluxo retrógrado pela válvula tricúspide (VRT), como mostrado na Figura 2. A tricúspide não é competente o suficiente

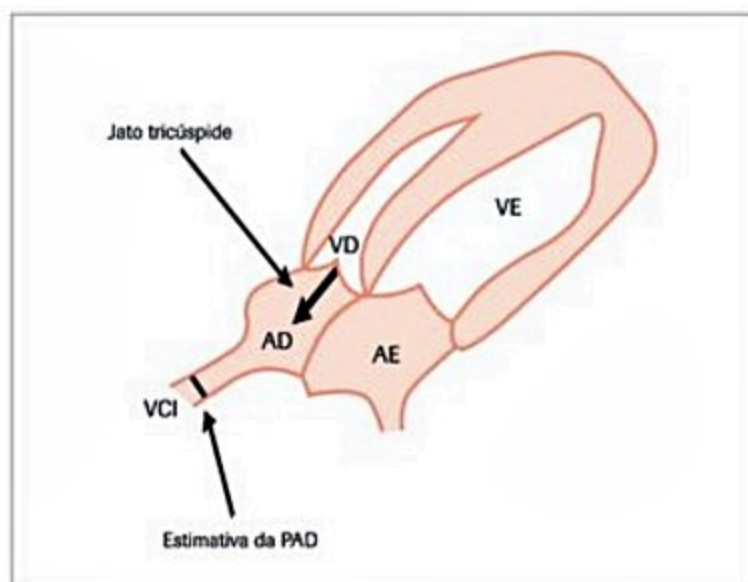



Figura 2. Parâmetros medidos para estimativa da pressão sistólica de artéria pulmonar por ecocardiograma.

AD: átrio direito; AE: átrio esquerdo; PAD: pressão de átrio direito; VD: ventrículo direito; VE: ventrículo esquerdo; VCI: veia cava inferior.

Fonte: Adaptada de Otto, 2008[13].

para prevenir a regurgitação de pequena parte do volume impelido durante a sístole ventricular direita. Esse refluxo é detectado em até 74% dos indivíduos na população geral, mas a detecção é dependente do operador, variando entre 39 e 86%. As principais variáveis envolvidas na taxa de detecção são o treinamento do ecocardiografista, a janela acústica e o desempenho do aparelho.

A VRT reflete a diferença de pressão ΔP entre o VD e o átrio direito (AD), conforme expresso na equação de Bernoulli:

$$\Delta P_{\text{VD-AD}} = 4\,(V_{RT})^2$$

Quando se adiciona a esse valor a estimativa de pressão do átrio direito (PAD), estimada pelo grau de colapso da veia cava inferior (VCI) quando em inspiração profunda, obtém-se a pressão sistólica de ventrículo direito (PSVD):

$$\text{PSVD} = \Delta P_{\text{VD-AD}} + \text{PAD}$$

Na ausência de estenose pulmonar (que é rara em adultos), a PSVD iguala-se à pressão sistólica de artéria pulmonar (PAPS), de modo que:

$$\text{PAP}_{\text{sistólica}} = 4\,(V_{RT})^2 + \text{PAD}$$

A maioria dos estudos aponta boa correlação (0,57-0,93) entre a ecocardiografia e as medidas obtidas por cateterismo. A sensibilidade varia entre 0,79 e 1 e a especificidade entre 0,6 e 0,98. Entretanto, a acurácia da medida de PAP sistólica não é elevada, podendo existir uma diferença de até 20% do valor se comparada à medida obtida de maneira invasiva (padrão ouro).

Além disso, o ecocardiograma permite ainda a avaliação da função ventricular esquerda (principal causa de hipertensão pulmonar venosa) e a verificação da presença ou não de defeitos cardíacos congênitos que possam ter sido responsáveis pelo desenvolvimento da hipertensão pulmonar.

Por todos esses motivos, o ecocardiograma é a principal ferramenta de rastreamento para a investigação de hipertensão pulmonar, ressaltando-se, porém, que a presença de estimativas pressóricas elevadas ao ecocardiograma não constitui diagnóstico de hipertensão pulmonar, sendo o cateterismo cardíaco direito imprescindível para a confirmação diagnóstica.

Cateterismo da artéria pulmonar

O cateterismo pulmonar ainda é um exame essencial para o diagnóstico apropriado, determinação do tratamento e, a depender da evolução do paciente, reavaliação da resposta ao tratamento.

Além da mensuração efetiva da pressão no leito vascular pulmonar, confirmando, portanto, a presença de hipertensão pulmonar, o cateterismo cardíaco direito permite a identificação do território vascular mais acometido, por meio da mensuração da pressão de oclusão da artéria pulmonar, que caracteriza o acometimento como predominantemente arterial (pré-capilar) quan-

do normal (≤ 15 mmHg) ou venoso (pós-capilar), quando aumentada. Além disso, mensura-se o débito cardíaco e com ele calcula-se a resistência vascular pulmonar, parâmetros de fundamental importância para a determinação da função ventricular direita global. Durante o cateterismo direito, tem-se a oportunidade de realizar procedimentos que melhoram a especificidade do exame e/ou auxiliam na melhor caracterização da HP:

- Teste de vasorreatividade: indispensável nos casos de suspeita de HAP idiopática, por traduzirem abordagem terapêutica distinta. Consiste na inalação de óxido nítrico a 10-20 partes por milhão durante 10 minutos: o teste é considerado positivo quando há uma queda maior que 10 mmHg na PAPm, chegando a valores menores que 40 mmHg, sem queda do DC. Outros agentes também podem ser usados para avaliar a vasorreatividade aguda: epoprostenol (2-12 ng/kg/min), adenosina (50-350 mcg/min) e iloprost (5 mcg). A presença de resposta positiva caracteriza um subgrupo específico de pacientes com HAP idiopática que devem ser tratados com altas doses de bloqueadores de canal de cálcio.
- Prova de volume: intervenção que visa aumentar a sensibilidade para se diferenciar o grupo 1 do grupo 2. Utiliza-se 500 mL de solução isotônica, infundidos em 5-10 minutos, e quando leva ao aumento significativo da POAP sugere a presença de componente pós-capilar.
- Teste de exercício: não há definição para os valores de PAPm no esforço que definam a presença de doença propriamente dita. No entanto, o teste de exercício durante o cateterismo cardíaco direito permite melhor caracterização dos mecanismos envolvidos na gênese da HP, podendo revelar, por exemplo, a presença de disfunção ventricular esquerda não determinável durante a avaliação em repouso.

Cintilografia de perfusão/angiotomografia de tórax

A única causa potencialmente "curável" de hipertensão pulmonar é a hipertensão pulmonar associada ao tromboembolismo crônico, cujo tratamento é eminentemente cirúrgico, por meio da realização da tromboendarterectomia, como veremos mais a frente. Em virtude disso, torna-se essencial a investigação da presença de obstruções vasculares passíveis de retirada cirúrgica.

Para essa investigação, a cintilografia de perfusão tem particular importância. Diferentemente do que ocorre na investigação da embolia pulmonar aguda, a angiotomografia de tórax normal não exclui totalmente a possibilidade de tromboembolismo pulmonar crônico, daí a importância da cintilografia de perfusão.

Mais recentemente, com o advento dos tomógrafos com maior número de detectores, passou-se a discutir novamente a sensibilidade que a angiotomografia passou a ter para a avaliação de tromboembolismo crônico. No entanto, até que existam estudos que avaliem especificamente essa situação clínica, é essencial a realização da cintilografia de perfusão associada ou não à angiotomografia de tórax, em casos selecionados. Vale, porém, enfatizar que a investigação do tromboembolismo pulmonar crônico é fundamental para a identificação de pacientes, cujo tratamento culmina em significativa melhora da qualidade de vida e, principalmente, da sobrevida.

Prova de função pulmonar

A prova de função pulmonar tem papel particular na avaliação de outras doenças que podem acometer o sistema respiratório e, ao mesmo tempo, favorecer o desenvolvimento de hipertensão pulmonar, como a doença pulmonar obstrutiva crônica e as doenças intersticiais pulmonares. Não existem, contudo, valores de corte que permitam estabelecer quando a hipertensão pulmonar é decorrente ou não das alterações evidenciadas pela prova de função pulmonar. A própria presença de hipertensão pulmonar pode levar ao desenvolvimento de um padrão restritivo na prova de função pulmonar, sem que quaisquer alterações intersticiais relevantes sejam observadas na tomografia de alta resolução que não diretamente ligadas ao acometimento vascular. Vale ressaltar, no entanto, que valores demasiadamente diminuídos na difusão do monóxido de carbono, diante de alterações leves nos fluxos e volumes pulmonares podem estar relacionados ao acometimento vascular pulmonar.

Tratamento da HAP

O início precoce dos tratamentos disponíveis, quando mecanismos patogênicos reversíveis ou dinâmicos ainda são presentes, pode aumentar a probabilidade de sucesso no tratamento. Embora esse racional tenha se mostrado presente em algumas formas de hipertensão pulmonar, o longo tempo gasto entre o início dos sintomas e o diagnóstico definitivo limita o tratamento precoce. Além disso, à exceção do tratamento cirúrgico da hipertensão pulmonar associada ao tromboembolismo pulmonar crônico, o tratamento medicamentoso ainda é restrito à hipertensão arterial pulmonar. Dessa forma, cabe salientar dois pontos fundamentais: a impossibilidade de extrapolação da evidência existente para HAP para o tratamento de pacientes dos demais grupos e a importância do cateterismo cardíaco direito justamente para permitir a caracterização e identificação dos pacientes com maior possibilidade de resposta ao tratamento.

Antes, porém, da intervenção específica, todos os pacientes devem receber orientações gerais, como: não realizar atividade física extenuante, mas sim programa de reabilitação supervisionada; dieta hipossódica; vacinação anti-influenza anualmente; vacina antipneumocócica; orientação sobre contracepção a mulheres em idade fértil, uma vez que a gestação é contraindicada nessa população de pacientes; oxigenoterapia para pacientes com PaO_2 menor que 60 mmHg[13].

Além das orientações gerais, medicamentos não específicos são comumente utilizados para o manejo de pacientes com HAP, como:

Anticoagulantes: embora faltem estudos randomizados, estudos recentes sugerem um efeito benéfico da anticoagulação especificamente para pacientes com HAP

idiopática e potencial efeito deletério se utilizada em pacientes com HAP associada à colagenose. Na maior parte dos pacientes estudados, o anticoagulante é a varfarina titulado para manter INR entre 1,5 e 2,5, não havendo evidência quanto ao papel dos novos anticoagulantes.

Diuréticos: indicados para manejar a sobrecarga de volume do VD, implicam acompanhamento de eletrólitos e da função renal.

Digoxina: embora seu uso seja relativamente frequente, seja pelo potencial inotrópico positivo ou pelo potencial como cronotrópico negativo, o nível de evidência que sustenta essa abordagem é ainda bastante limitado.

O arsenal terapêutico específico para a HAP cresceu de forma significativa ao longo dos últimos 15 anos com o advento de vários medicamentos que têm como alvos terapêuticos uma das três vias fisiopatológicas já mencionadas (prostaciclinas, óxido nítrico e endotelina). O Quadro 2 e a Figura 3 resumem as orientações sobre tratamento da HAP.

Medicamentos para a abordagem específica da HAP

- Bloqueadores do canal de cálcio: recomendado apenas para os pacientes com HAP e teste de vasorreatividade positivo, o que corresponde apenas a cerca de 8% dos pacientes; o uso nos pacientes não respondedores está contraindicado por estar associado ao aumento da mortalidade nesse subgrupo. Dessa forma, o uso de bloqueadores de canal de cálcio é reservado para o subgrupo respondedor, não devendo ser utilizado sem a realização do teste de vasorreatividade ou no caso de resposta negativa durante ele.
- Antagonistas dos receptores de endotelina: constituem a primeira classe de droga disponível para tratamento oral da HAP. Um aumento da expressão nos tecidos e no plasma de endotelina-1, um potente vasoconstritor e estimulador da proliferação celular, tem sido descrito na HAP. Dessa forma, é uma importante via para o tratamento da doença. Dividem-se em antagonistas seletivos ou não seletivos dos receptores de endotelina A e B:
  – Ambrisentan é um inibidor seletivo dos receptores de endotelina do tipo A, que demonstrou melhora significativa nos sintomas, na capacidade de exercício, na hemodinâmica e no tempo até piora clínica, não tendo apresentado hepatotoxicidade significativa.
  – Bosentan é um inibidor dos receptores A e B de endotelina que demonstrou melhora significativa na capacidade de exercício, na classe funcional, na hemodinâmica, no ecocardiograma e no tempo até piora clínica. Seu principal efeito colateral é a hepatotoxicidade, o que torna necessária a monitorização mensal do perfil de enzimas hepáticas.
  – Macitentan também é um inibidor dos receptores A e B da endotelina, com maior penetração tecidual que apresentou melhora em um desfecho composto de morbimortalidade; tem como principal efeito colateral a anemia e também não apresenta hepatotoxicidade significativa.
- Inibidores da fosfodiesterase 5: fazem parte da via do óxido nítrico (NO), um potente vasodilatador da circulação pulmonar que age por meio do aumento do GMP cíclico, que por sua vez é depurado como resultado da degradação da fosfodiesterase 5. Dessa forma, o bloqueia dessa enzima resulta em maior atividade do GMP cíclico, embora dependente ainda do óxido nítrico para sua produção. São medicamentos dessa classe:
  – A sildenafila demonstrou melhora significativa nos sintomas, na capacidade de exercício e na hemodinâmica.

Quadro 2. Recomendação do tratamento específico da HAP conforme a classe funcional

Recomendação	Evidência	OMS CF II	OMS CF III	OMS CF IV
I	A ou B	Ambrisentana	Ambrisentana	Epoprostenol e.v.
		Bosentana	Bosentana	
		Macitentan	Macitentan	
		Riociguat	Riociguat	
		Sildenafila	Sildenafila	
		Tadalafina	Tadalafila	
			Treprostinil s.c., inalado	
Iia	C		Iloprosta e.v.	Ambrisentana
			Treprostinil e.v.	Bosentana
				Iloprosta inalatória e e.v.
				Macitentan
				Riociguat
				Sildenafila
				Tadalafila
				Treprostinil s.c., e.v., inalatório
IIB	B		Beraprost	
	C		Terapia combinada inicial	Terapia combinada inicial

Medidas gerais e terapia de suporte

Reabilitação física
Evitar atividade extenuante
Suporte psicossocial
Evitar gravidez
Imunização para influenza e pneumococo

Diuréticos
Considerar anticoagulação plena: HAPi, hereditária e relacionada a anorexígenos
Oxigênio
Digoxina

Teste agudo de vasorreatividade

Positivo

Negativo

Bloqueador de canal de cálcio

Resposta sustentada

Resposta não sustentada

Tratamento específico
Vide tabela

Avaliação periódica da resposta ao tratamento

Resposta clínica inadequada

Terapia combinada sequencial
ARE
+
+
IPDE5 ou sGCS
+
Prostanoides

Considerar elegibilidade para transplante pulmonar

Resposta clínica inadequada

Sepstostomia

Encaminhar para transplante pulmonar

Figura 3. Algoritmo de tratamento diante da resposta clínica inadequada.
ARE: antagonista do receptor de endotelina; iPDE5: inibidor da fosfodiesterase 5; sGCS: estimulador da guanilato ciclase solúvel.

A dose aprovada é de 20 mg três vezes por dia. Os principais efeitos colaterais são relacionados à vasodilatação (cefaleia, flushing, epistaxe).

– A tadalafila tem como principal vantagem sua posologia de uma vez por dia, demonstrou melhora significativa nos sintomas, na capacidade de exercício, na hemodinâmica e no tempo até piora clínica. Tem efeitos colaterais semelhantes aos da sildenafila.

▪ Estimuladores da guanilato ciclase solúvel: também agem na via do NO e são representados pelo riociguat, que demonstrou melhora significativa na capacidade de exercício, na hemodinâmica, na classe funcional e

no tempo até piora clínica, em pacientes com HAP. O principal efeito colateral é a hipotensão. Pelo potencial efeito adverso aditivo, não pode ser utilizado em combinação com os inibidores de fosfodiesterase 5.

- Análogos da prostaciclina: foi a primeira classe a ser aprovada para o tratamento específico de HAP. A expressão da prostaciclina sintase está diminuída nas células endoteliais dos pacientes com HAP, resultando em uma produção inadequada de prostaglandina I2 (prostaciclina), um vasodilatador com efeito antiproliferativo. Há disponíveis análogos de prostaciclina com diferentes vias de administração: intravenosa, subcutânea, inalatória e oral.
  - Beraprost é um análogo para administração oral aprovado para uso apenas no Japão. Os resultados dos estudos clínicos são contraditórios, questionando a manutenção do efeito terapêutico em médio prazo.
  - Epoprostenol é de uso intravenoso, por meio de administração contínua, não estando disponível no Brasil. É o único medicamento com recomendação A para pacientes em classe funcional IV, tendo sido ainda a única medicação a demonstrar diminuição de mortalidade em estudo prospectivo randomizado.
  - Iloprost é um análogo de prostaciclina de uso inalatório; embora registrado para uso no Brasil, não está disponível comercialmente. Seu uso exige de 6 a 9 inalações por dia, o que acaba comprometendo a aderência ao tratamento.
  - Treprostinil é um outro análogo da prostaciclina com meia-vida mais longa, de administração subcutânea e oral, também não disponível no Brasil.

Uma parcela significativa dos pacientes não apresenta melhora ou evolui com piora clínica durante a monoterapia. Nesse caso, recomenda-se a combinação de medicamentos de diferentes classes terapêuticas, portanto tendo como alvo diferentes vias fisiopatológicas da HAP. O nível de evidência sustentando as diferentes combinações possíveis é bastante heterogêneo, mas é suficiente para que o conceito de terapia combinada tenha nível de recomendação IA. Recentemente, os resultados de um grande ensaio clínico randomizado avaliando o papel de terapia combinada de primeira linha no tratamento da HAP foram divulgados sugerindo potencial benefício clínico.

Tratamento cirúrgico da HAP

O tratamento cirúrgico da HAP compreende duas modalidades: a septostomia atrial e o transplante pulmonar. Ambas são alternativas para os casos que evoluem com piora funcional mesmo em vigência de terapia específica otimizada. A septostomia tem como função aliviar a carga pressórica do ventrículo direito por meio da criação de um *shunt* direita-esquerda no território atrial. O procedimento é de alta complexidade em razão da mortalidade associada e da necessidade de experiência na realização de septostomias. O transplante pulmonar continua tendo como principal indicação a deterioração funcional, embora critérios hemodinâmicos possam ser utilizados de forma mais objetiva[14].

Tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo

O tromboembolismo pulmonar crônico hipertensivo (TEPCH) é definido pela presença de hipertensão pulmonar (pressão média em artéria pulmonar $\geq$ 25mm Hg e uma pressão de oclusão $\leq$ 15 mmHg) após um período mínimo de 3 meses de anticoagulação efetiva. Esse quadro hipertensivo deve estar associado com pelo menos um defeito perfusional identificado por cintilografia, angiotomografia ou arteriografia pulmonares. Baseada em sua fisiopatologia e condições hemodinâmicas, a hipertensão pulmonar tromboembólica crônica é classificada no grupo 4 pelo Quinto Simpósio Mundial de Hipertensão Pulmonar realizado em Nice em 2013[4].

O diagnóstico do TEPCH é baseado em aspectos clínicos, funcionais e de imagem, e frequentemente é confundido com outras formas de hipertensão pulmonar. O tratamento é cirúrgico, consiste na retirada dos trombos e da parte endarterial que os reveste. Nos últimos anos, a terapêutica medicamentosa tem sido proposta para indivíduos em que bons resultados não foram obtidos com a tromboendarterectomia pulmonar ou foram contraindicados para o procedimento cirúrgico.

Após um quadro de embolia pulmonar, ocorre falência hemodinâmica e morte na primeira hora em 20 a 40% dos pacientes. Na maioria dos sobreviventes, os coágulos são absorvidos por fibrinólise local e o leito vascular pulmonar é completamente restaurado. Entretanto, por razões ainda desconhecidas, em até 4% dos pacientes esse processo não ocorre, permitindo que o coágulo se desenvolva no interior do vaso, obstruindo sua luz e produzindo hipertensão pulmonar. No TEPCH, a extensão do comprometimento obstrutivo vascular determina o grau da hipertensão pulmonar, e, na maioria dos casos, mais de 40% dos vasos estão obstruídos. A elevação da pressão pulmonar pode ser decorrente de embolias recorrentes ou tromboses *in situ*, com remodelamento das artérias pulmonares distais nas áreas não ocluídas, de maneira semelhante ao que ocorre na hipertensão pulmonar primária. Entretanto, dos vasos distais aos pontos obstruídos, desenvolve-se também uma vasculopatia caracterizada por remodelamento arterial e disfunção endotelial pulmonar. Contudo, alguns autores discordam dessas hipóteses, por ser improvável que um ou múltiplos episódios tromboembólicos sejam insuficientes para o desenvolvimento do quadro de hipertensão pulmonar crônica. Todavia, a arteriopatia primária com trombose local secundária seria a principal responsável. Portanto, esse assunto ainda carece de discussão, e apenas estudos futuros poderão fornecer as informações necessárias para a compreensão do que realmente ocorre na hipertensão pulmonar secundária ao tromboembolismo pulmonar crônico.

O diagnóstico de TEPCH deve ser considerado em todo paciente que apresenta dispneia ao exercício inexplicada, mesmo naqueles com função pulmonar normal ou discretamente alterada em repouso. Para o diagnós-

tico do TEPCH, é importante identificar fatores predisponentes para trombose venosa, que possam justificar um quadro prévio. Além do reconhecimento desses fatores, os quadros clínico, laboratorial e de diagnóstico por imagem contribuem muito para o esclarecimento diagnóstico[15].

Manifestações clínicas

No TEPCH, o principal sintoma é a dispneia progressiva, acompanhada ou não de tosse seca. A síncope e a opressão retroesternal aos esforços são mais comuns nos casos mais avançados, nos quais se observa valores muito elevados da pressão na artéria pulmonar.

Os sinais e sintomas encontrados são muito inespecíficos e, isoladamente, possuem pouco valor na identificação específica do TEPCH, já que podem ser comuns a outras formas de hipertensão pulmonar. Entretanto, em indivíduos com fatores predisponentes bem caracterizados e história de tromboembolismo pulmonar prévio associados a exames radiológicos torácicos, esses achados clínicos, apesar de inespecíficos, podem trazer importante contribuição para a elucidação diagnóstica do TEPCH.

Exames diagnósticos

Radiografia de tórax

A análise radiológica raramente resulta normal na presença de TEPCH. Em um levantamento realizado pela Disciplina de Pneumologia no Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo com 26 pacientes com TEPCH em avaliação para tromboendarterectomia, observou-se que 61% deles apresentavam aumento do ventrículo direito, 19% redução da vascularização e 23% outras anormalidades, com destaque para o aumento do tronco da artéria pulmonar. Deve ser salientado que, nesse estudo, nenhuma radiografia resultou normal.

Cintilografias pulmonares

Atualmente, as cintilografias pulmonares têm sido pouco indicadas para o diagnóstico de tromboembolismo pulmonar agudo, ou quando o paciente apresenta insuficiência respiratória importante. Contudo, em indivíduos sintomáticos com sinais clínicos e/ou ecocardiográficos de hipertensão pulmonar mesmo sem história de tromboembolismo pulmonar prévio, a cintilografia perfusional deve sempre ser realizada. Se esse exame for negativo descarta-se o TEPCH, mas se for positivo ou indeterminado, a investigação deve prosseguir com angiotomografia de tórax, cateterismo cardíaco direito e arteriografia digital de subtração.

Tomografia computadorizada (TC) helicoidal

O grande interesse pela utilização da angiotomografia pulmonar para o diagnóstico de embolia nos pulmões é recente. Essa técnica consiste na aquisição de imagens vasculares em um tomógrafo helicoidal, após injeção de contraste em veia periférica. Substitui com vantagem as cintilografias inalatórias e perfusionais (principalmente com equipamento dotado de multidetectores) nos casos em que o diagnóstico cintilográfico indeterminado é elevado, comuns em portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica, asmáticos em crise e em pacientes com insuficiência cardíaca ou respiratória grave. Além disso, a técnica tomográfica permite a avaliação de derrame pleural e pericárdico, câmaras cardíacas, compressões extrínsecas vasculares, dos diâmetros dos vasos, de opacidades pulmonares e de linfonodomegalias. Possibilita também avaliação de dilatação das artérias brônquicas e da identificação de mosaico perfusional.

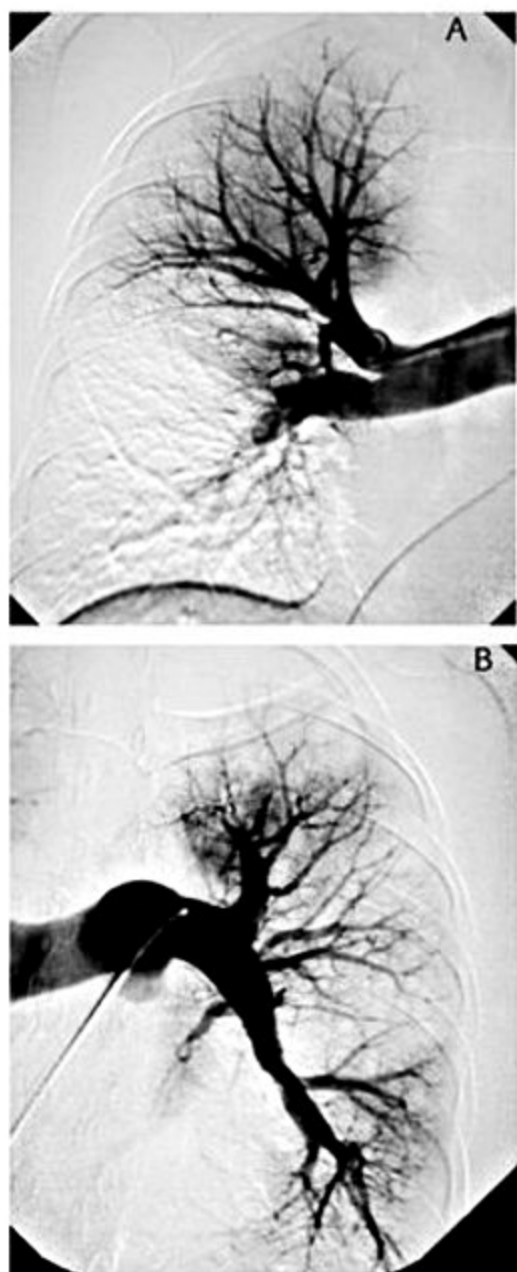
Ressonância magnética

Assim como a tomografia computadorizada (TC), essa técnica permite visualização direta da falha de enchimento do vaso, sem que seja preciso irradiar o paciente ou utilizar contraste iodado. No entanto, é mais lenta, mais dispendiosa e menos disponível que a TC. Já para a avaliação do ventrículo direito, a ressonância magnética é considerada o exame de escolha; ainda assim, seu uso rotineiro ainda não está definido, dentro do manejo de pacientes com TEPCH.

Arteriografia pulmonar

A arteriografia pulmonar digital por subtração é um exame definitivo para o estadiamento vascular do TEPCH e um procedimento de grande importância nos pacientes avaliados para tromboendarterectomia. Os melhores resultados desse exame são obtidos quando o cateter pelo qual o meio de contraste será injetado está posicionado na artéria pulmonar direita ou esquerda. Além de permitir uma visão contrastada da vasculatura pulmonar ipsilateral de boa qualidade, esse procedimento também é capaz de proporcionar a quantificação das pressões da artéria pulmonar, desde que sejam utilizados cateteres e transdutores adequados. Essa manobra deve ser sempre realizada em conjunto com a medida da resistência vascular pulmonar, com o débito cardíaco e a pressão capilar pulmonar.

No TEPCH, são observadas falhas de preenchimento vascular por meio de contraste, as quais refletem os diferentes e complexos padrões de organização e recanalização parcial dos trombos. A arteriografia permite um bom estadiamento vascular, avalia o estado das artérias pulmonares e de seus ramos e localiza trombos centrais e segmentares. Essas informações são necessárias para o bom preparo pré-operatório dos portadores de TEPCH candidatos à tromboendartectomia (Figura 4).

A arteriografia, por ser um procedimento invasivo, apresenta riscos. Em 178 pacientes submetidos a tromboendarterectomia no InCor-HCFMUSP, e em aproximadamente outros 35 avaliados e considerados sem indicação cirúrgica, foram observadas duas complicações

■ **Figura 4** Paciente com história de dois episódios tromboembólicos prévios e resistência vascular pulmonar de 840 dynas . s . cm^{-5} submetido à tromboendarterectomia com sucesso. (A) Arteriografia direita: defeitos perfusionais proximais compatíveis com trombos que comprometem a vascularização do lobo médio e inferior. (B) Arteriografia esquerda: defeitos perfusionais sugestivos de trombos distais no lobo superior e alterações vasculares compatíveis com trombos proximais no lobo inferior.

pós-arteriografia e um óbito, ocorrência semelhante ao que se verifica na literatura. Além disso, é também muito pouco disponível e de custo bastante elevado, o que limita muito sua ampla utilização.

Tratamento

Cirúrgico

Tromboendarterectomia é o tratamento de escolha para o TEPCH[16]. Após criteriosa seleção aqueles pacientes que apresentam resistência vascular pulmonar maior que 300 dynas . s . cm^{-5} em repouso, com obstruções vasculares predominantemente proximais são candidatos ao tratamento cirúrgico (Quadro 3). São excluídos dessa opção terapêutica pacientes com comprometimento vascular distal, trombose *in situ*, portadores de neoplasias não controladas, indivíduos com doença pulmonar obstrutiva/restritiva grave ou com comprometimento renal importante, além daqueles que apresentam resistência vascular pulmonar muito elevada (Quadro 4). Observa-se menor mortalidade dos pacientes submetidos a tromboendarterectomia quando os valores de resistência vascular encontram-se entre 300 e 1.200 dynas.seg.cm-5. A melhora da qualidade de vida e do prognóstico em longo prazo é evidente nos pacientes submetidos a esse tipo de tratamento. É um procedimento que pode curar os pacientes em grande número de casos.

A cirurgia é realizada com parada cardiocirculatória, hipotermia profunda e circulação extracorpórea. O cirurgião disseca o endotélio vascular, removendo os trombos organizados e retirando a parte interna do vaso. É um procedimento considerado de alta complexidade e uma parcela dos pacientes evoluem com hipertensão pulmonar pós-operatória.

Transplante pulmonar é indicado para portadores de comprometimento vascular periférico, e foram contraindicados para tromboendarterectomia pulmonar e não se beneficiaram do tratamento clínico. Atualmente para alguns desses pacientes a arterioplastia pulmonar pode ser considerada como alternativa terapêutica[17].

A arterioplastia pulmonar é uma alternativa terapêutica mais recente que pode reduzir significativamente a pressão na artéria pulmonar em portadores de TEPCH, entretanto a experiência com essa modalidade terapêutica é pequena. As indicações ainda estão para serem mais bem definidas, são necessários múltiplos procedimentos para a obtenção de resultados satisfatórios, e as principais complicações são perfuração vascular e síndrome de reperfusão pulmonar.

■ **Quadro 3.** Indicações para tromboendarterectomia
Classe funcional III ou IV
Resistência vascular pulmonar > 300 dynas . s . cm^{-5}
Último episódio tromboembólico há mais de 3 meses
Trombo de localização predominantemente proximal
Ausência de comorbidade importante

■ **Quadro 4.** Contraindicações para tromboendarterectomia
Embolia ou neoplasia fora de controle
Doença pulmonar crônica grave
Insuficiência renal moderada ou grave
Trombo de localização distal
Resistência vascular pulmonar ≥ 1.500 dynas . s . cm^{-5}

Clínico

Todos os pacientes portadores de TEPCH devem ser anticoagulados por toda a vida, a fim de se prevenir trombose *in situ* em ramos arteriais pulmonares e o tromboembolismo recorrente. Atualmente, o tratamento clínico está se tornando uma opção concreta para pacientes que apresentam TEPCH com contraindicação para tromboendarterectomia pulmonar, ou para aqueles que mantiveram níveis pressóricos elevados em artéria pulmonar após esse procedimento. De acordo com o registro Canadense/Europeu de TEPCH realizado com 679 pacientes, em 37% deles foi contraindicada a tromboendarterectomia principalmente por apresentarem a doença com localização distal ou comorbidades importantes. Evoluíram com hipertensão pós-operatória 17% dos pacientes[18].

São poucos os estudos com o uso de drogas para o controle de pacientes com TEPCH sem indicação cirúrgica. A sildenafila foi utlizada com esse propósito na dose de 150 mg por 6 meses a 12 pacientes com TEPCH, e observou-se melhora expressiva da condição hemodinâmica. A bosentana, antagonista dos receptores de endotelina, foi usada em um estudo randomizado em 157 pacientes com contraindicação para tromboendarterectomia. Houve redução da resistência vascular pulmonar, porém não houve aumento significativo no teste de caminhada de 6 minutos[17].

O riociguat, um estimulador da guanilato ciclase solúvel, foi utilizado em um estudo multicêntrico randomizado com 261 pacientes portadores de TEPCH inoperável ou que apresentaram hipertensão residual pós-tromboendarterectomia. Os resultados mostraram melhora significativa do padrão hemodinâmico e clínico, com redução da resistência vascular pulmonar e aumento da caminhada no teste de 6 minutos. Essa droga se mostrou segura e eficaz em tratamento de longo prazo. Ressalta-se, contudo, que o tratamento cirúrgico continua como primeira linha de tratamento; nenhum tratamento clínico foi, até o momento, capaz de causar a mesma magnitude de melhora provocada pelo tratamento cirúrgico, mesmo quando há hipertensão pulmonar residual[19].

Considerações finais

O avanço ocorrido na identificação e manejo de diversas formas de hipertensão pulmonar ao longo das últimas décadas foi algo sem precedentes. Novos algoritmos diagnósticos e terapêuticos puderam ser construídos, com base em toda evidência científica gerada, levando ao aumento significativo de sobrevida dos pacientes. A expectativa para o futuro próximo ainda é animadora, com novas vias fisiopatológicas sendo investigadas, trazendo novos potenciais alvos terapêuticos.

Referências bibliográficas

1. Hoette S, Jardim C, Souza R. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: an update. J Bras Pneumol. 2010;36(6):795-811.
2. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. Eur Respir J. 2009;34(4):888-94.
3. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al., Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25 Suppl):D42-50.
4. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25 Suppl):D34-41.
5. Machado RD, Eickelberg O, Elliott CG, Geraci MW, Hanaoka M, Loyd JE, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2009;54(1 Suppl):S32-42.
6. Souza R, Humbert M, Sztrymf B, Jaïs X, Yaïci A, Le Pavec J, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with fenfluramine exposure: report of 109 cases. Eur Respir J. 2008;31(2):343-8.
7. Chung L, Liu J, Parsons L, Hassoun PM, McGoon M, Badesch DB, et al. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. Chest. 2010;138(6):1383-94.
8. Degano B, Guillaume M, Savale L, Montani D, Jaïs X, Yaici A, et al. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. AIDS. 2010;24(1):67-75.
9. Le Pavec J, Souza R, Herve P, Lebrec D, Savale L, Tcherakian C, et al. Portopulmonary hypertension: survival and prognostic factors. Am J Respir Crit Care Med. 2008;178(6).
10. Hovnanian A, Hoette S, Fernandes CJ, Jardim C, Souza R. Schistosomiasis associated pulmonary hypertension. Int J Clin Pract Suppl. 2010(165):25-8.
11. Domenighetti G. Prognosis, screening, early detection and differentiation of arterial pulmonary hypertension. Swiss Med Wkly. 2007;137:331-6.11
12. Otto CM. Função sistólica do ventrículo direito e esquerdo. In: Otto CM. Fundamentos de Ecocardiografia Clínica. São Paulo: Ed. Elsevier; 2008.12
13. Galie N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25 Suppl):D60-72.
14. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 – an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant. 2015;34(1):1-15.
15. Lang I. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a distinct disease entity. Eur Respir Rev. 2015;24(136):246-52.
16. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. Ann Thorac Surg. 2003;76(5):1457-62; discussion 1462-4.
17. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Dartevelle P, Jansa P, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25 Suppl):D92-9.
18. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. Circulation. 2011;124(18):1973-81.
19. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2013;369(4):319-29.

19 Doenças Respiratórias Ocupacionais

Ubiratan de Paula Santos
Elisa Maria Siqueira Lombardi
Gustavo Faibischew Prado
Mario Terra Filho

SUMÁRIO

Introdução

O trabalho, necessário para os seres humanos sobreviverem, na forma como foi organizado após o advento do capitalismo e da indústria, é uma atividade organizada pelo homem, que cria, num determinado local, um ambiente em que o trabalho se realiza. Ambiente e organização do trabalho que atende aos interesses da produção que, com frequência, mantém determinadas condições que afetam a saúde dos trabalhadores. Ao longo dos séculos, esses ambientes, mesmo os mais modernos, têm sido causas de óbitos e adoecimento, vitimando milhões de trabalhadores e suas famílias. Apesar do progresso técnico vertiginoso, a preocupação com os ambientes de trabalho ainda está longe de ser universal e adequada, e sua negligência ainda é causa de milhões de óbitos e doenças em todo o mundo e no Brasil. O trabalho deve ter como objetivo prolongar e melhorar a qualidade de vida, razão pela qual não se pode aceitar passivamente a ideia de adoecer ou morrer em consequência dele. Dados globais, para o ano de 2010, estimaram em 852 mil óbitos e 62,5 milhões de DALY (*disability adjusted life years*: soma dos anos perdidos por morte prematura + anos de vida produtivos perdidos por conta da incapacidade) associados aos riscos ocupacionais, com os riscos para acidentes e a exposição a material particulado responsáveis por 480 mil e 218 mil óbitos, respectivamente[1]. Estudos da Organização Internacional do Trabalho estimaram globalmente em 318 mil e 2,02 milhões os óbitos anuais, em 2008, atribuídos a acidentes e às doenças do trabalho, respectivamente, sendo 8% dos óbitos por doenças respiratórias[2].

Com o emergir da Revolução Industrial, nos últimos 300 anos, período muito curto na escala evolutiva do *homo sapiens*, ao lado do progresso na produção de alimentos e na melhoria das cidades (habitação, saneamento e saúde pública), foram introduzidas modificações nas relações de trabalho e no modo de produção que deram origem a novos riscos à saúde, como a poluição no interior da fábrica, no meio ambiente, novos e piores hábitos alimentares, o tabagismo e outras drogas, bem como novos ou mesmo velhos agentes infecciosos decorrentes de alterações ambientais e de deslocamentos. O organismo humano não sofreu modificações capazes de se adaptar aos novos agentes agressores, reagindo contra uma partícula inorgânica de sílica ou de asbesto de maneira semelhante à defesa contra os organismos vivos (bactérias, vírus e fungos). Como consequência, desencadeia um processo inflamatório pouco eficaz para a eliminação do agente agressor, podendo levar à instalação de doenças.

Apesar das descrições antigas de Hipócrates (460-370 a.C.), de Olaus Magnus (1555) e Agrícola (1494-1555) sobre os riscos no trabalho, o primeiro relato sistematizado das doenças respiratórias ocupacionais foi realizado em 1700, por Bernardino Ramazzini (1633-1714), com a publicação do livro *De Morbidus Artificum Diatriba*[3], responsável por acrescentar na anamnese a pergunta: "Qual sua profissão?"[4,5], ainda hoje negligenciada em grande parte das anamneses.

Nas últimas décadas o homem vem se deparando com novas situações com o advento da nanotecnologia (partículas menores do que 100 nanômetros), com a existência de centenas de produtos que já as utilizam[6], que vem acrescentar novos riscos gerados pelo homem[7,8].

A inalação de partículas sólidas ou líquidas, gases e vapores nos ambientes de trabalho pode causar doenças

respiratórias, acometendo desde as vias aéreas superiores às inferiores, o parênquima, o interstício pulmonar e a pleura, além de doenças sistêmicas. Essas doenças são, com frequência, irreversíveis, por vezes incapacitantes e letais, mas preveníveis, o que introduz maior relevância ao tema.

O risco de doenças respiratórias ocupacionais (DRO) depende principalmente da concentração da substância inalada no ar ambiente, das dimensões (no caso de partículas ou fibras), das características físico-químicas, das características da jornada de trabalho (que pode exigir maior esforço físico e maior consumo de oxigênio e em decorrência levar à maior inalação de ar contaminado) e da exposição acumulada no tempo (carga). Para algumas doenças, como as placas pleurais e o mesotelioma pleural, o tempo de latência (tempo decorrido entre o início da exposição e o aparecimento da doença) guarda melhor correlação do que o nível de exposição. Fatores de risco associados (tabagismo) e outras doenças que diminuem as defesas pulmonares, além do natural polimorfismo genético, também são relevantes.

No Brasil constam nos registros da Previdência Social[9], para os anos de 2007 a 2011, a concessão de 4.461 auxílios doenças por todos os tipos de doenças respiratórias ocupacionais[10], número muito inferior ao que ocorre em outros países (3.000 casos/ano, apenas de asma ocupacional, no Reino Unido)[11], sugerindo subdiagnóstico e/ou subnotificação no país. Contribui com essa impressão o fato de que 42% de casos de silicose, no mesmo período, foram registrados como doença não relacionada ao trabalho[10].

Doenças e riscos associados

As doenças respiratórias ocupacionais, em sua maioria, são as mesmas ou semelhantes com as que nos deparamos na prática clínica diária, o que as diferenciam são suas associações com o trabalho. Na maioria das situações também o agente etiológico ou fator de risco é de uso exclusivo no trabalho, assim como a sua concentração, e mesmo para agentes que possam ser encontrados no domicílio, como o cloro e solventes, a exposição nos ambientes de trabalho tende a ser mais elevada (Quadro 1 e Figura 1)[12].

Apesar das limitações das defesas pulmonares contra poeiras e produtos químicos, pequenas quantidades de substâncias inaladas podem ser removidas pelo *clearance* pulmonar (Figura 2) ou neutralizadas pelo sistema de defesa imunocelular e pelas defesas antioxidantes. A exposição repetida e/ou em concentrações mais elevadas pode superar os mecanismos de defesa levando à instalação da doença.

O acometimento do sistema respiratório pode ser agudo, ocasionado por exposições a concentrações elevadas de substâncias químicas, como pode ocorrer com um bombeiro durante o apagar de um incêndio, a um agente de trânsito ou policial ao atender ocorrência de acidente de trânsito com derramamento de amônia. Mas, na maioria das situações, decorre de exposição crônica, após meses ou anos de trabalho.

Quadro 1. Doenças respiratórias ocupacionais, segundo localização anatômica

Quadro 1. Doenças respiratórias ocupacionais, segundo localização anatômica
Rinite, faringite e laringite
Partículas > 10 μm e $< 0{,}001$ μm se depositam no nariz, faringe e laringe Gases e vapores solúveis (SO_2, NH_3, aldeídos) reagem com mucosa das vias aéreas superiores, causando irritação, edema e hipersecreção de muco
Traqueíte, bronquite, bronquiolite e bronquiectasia
PM < 10 μm são depositadas nas vias aéreas inferiores e expelidas pelo movimento mucociliar ascendente. Se em grande quantidade e muito pequenas (< 5 μm de diâmetro) ou se forem fibras finas (com largura < 2 μm) atingem e se depositam nos bronquíolos e ductos alveolares. Gases menos solúveis (cloro, ozônio, NOx) reagem com a mucosa das vias aéreas inferiores
Asma, bissinose e doença pulmonar obstrutiva crônica
Alérgenos e partículas ou gases irritantes são depositados nas vias aéreas causando inflamação crônica, hipersecreção de muco, vasoconstrição e/ou destruição tecidual
Câncer nasal, de pulmão e mesotelioma
Cancerígenos (asbesto, HAP, sílica, cromo), em contato com mucosa nasal e brônquica ou a pleura, causam mutações em oncogenes e genes supressores de tumores, induzindo a transformação maligna das células
Doenças intersticiais (pneumoconioses, pneumonia por hipersensibilidade)
Poeira na forma de partículas < 5 μm de diâmetro ou fibras finas e gases insolúveis (O_3, NOx) são depositadas nos bronquíolos terminais, ductos alveolares e alvéolos, onde lesam células epiteliais e macrófagos, geram processo inflamatório e penetram no interstício, podendo levar a fibrose

SO_2: dióxido de enxofre; O_3: ozônio; NOx: gases nitrosos; HAP: hidrocarboneto aromático policíclico; μm: micrômetro.

A tosse crônica é um dos sintomas respiratórios frequentes, que pode estar associado às diversas doenças respiratórias ou ser uma manifestação isolada e ter origem ocupacional, é a tosse crônica (persistente por mais de 8 semanas)[13]. Apesar de ser sintoma que pode estar presente em quase todas as doenças respiratórias, a etiologia ocupacional deve ser sempre investigada.

Diversas doenças ocupacionais, como rinite, asma, bronquite crônica, bronquite eosinofílica, pneumonite por hipersensibilidade, doença crônica por berílio, asbestose, pneumoconiose por metal duro, câncer de pulmão e síndrome tóxica por inalação de poeiras orgânicas (grãos, capim, resíduos de lixo) podem apresentar sintomas de tosse. A exposição a substâncias irritantes e solventes, mesmo a baixas concentrações, tanto por irritação direta como indireta, por levar à rinite ou a refluxo gastroesofágico, pode causar tosse crônica. Em profissionais de saúde, doenças infecciosas como tuberculose e pertussis têm sido descritas associadas à ocupação[14,15]. Contudo, a tosse crônica pode existir sem relação com uma doença específica, sendo um sintoma isolado, que pode estar relacionado à exposição ocupacional. Alguns autores definem tosse crônica ocupacional como uma doença caracterizada pela pre-

Rinite e laringite
Partículas grandes são depositadas no nariz, faringe e laringe. Substâncias mais hidrossolúveis (SO_2, NH_3) reagem e causam edema e inflamação nas VAS

Traqueíte, bronquite e bronquiolite
Partículas < 10 μm e fibras se depositam nas bifurcações dos bronquíolos e ductos alveolares Gases menos hidrossolúveis (Cl_2, O_3) atingem e reagem nas pequenas vias aéreas

Asma e doença pulmonar obstrutiva crônica
Alérgenos e irritantes são depositados nas vias aéreas, causando inflamação

Câncer
Cancerígenos como asbesto, cromo, sílica, HAP e cádmio podem causar câncer de pulmão e também mesotelioma

Doenças intersticiais
Partículas finas < 4 μm se depositam nos bronquíolos, ductos alveolares e alvéolos. Provocam inflamação, passam para o interstício e podem induzir fibrose

Cavidade nasal
Faringe
Laringe
Traqueia
Brônquio
Bronquíolo
Alvéolo

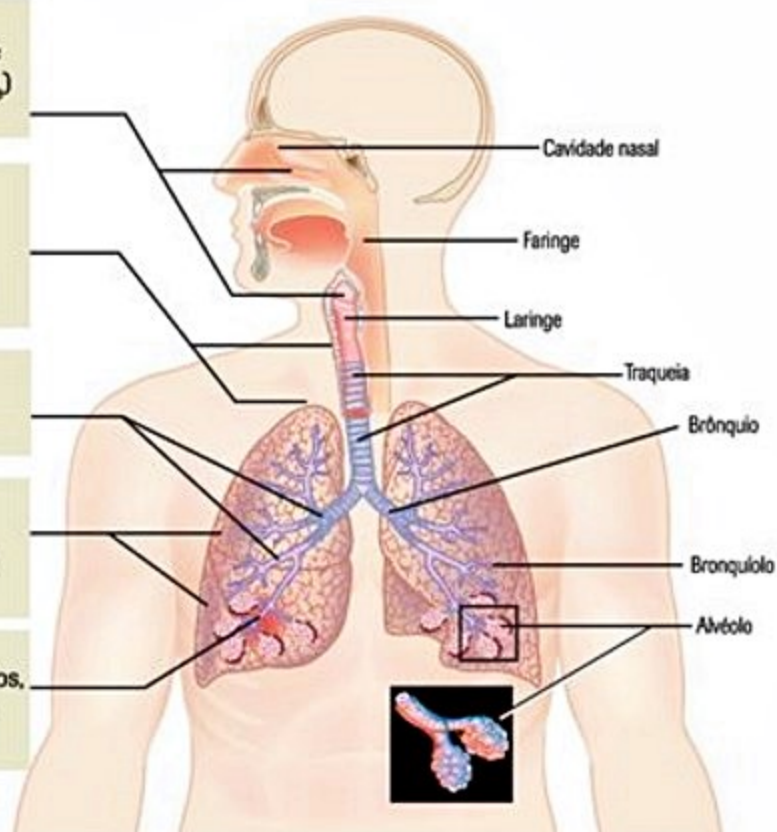
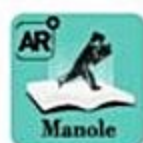



Figura 1. Principais doenças respiratórias ocupacionais.
Fonte: adaptada de Beckett[12].

AR Manole

Clearance mucociliar
Trato gastrintestinal
Clearance de macrófago alveolar
Translocação intersticial
Circulação linfática
Circulação sanguínea
Neurônios sensoriais
SNC
Bulbo olfatório
VA nasal
Faringe
Gânglio vagal
Laringe
MP < 10 mcm
Traqueia
Brônquios
Linfonodos
Bronquíolos terminais
Bronquíolos respiratórios
Artéria pulmonar
Veias pulmonares
Dutos alveolares
Sacos alveolares
Capilares alveolares

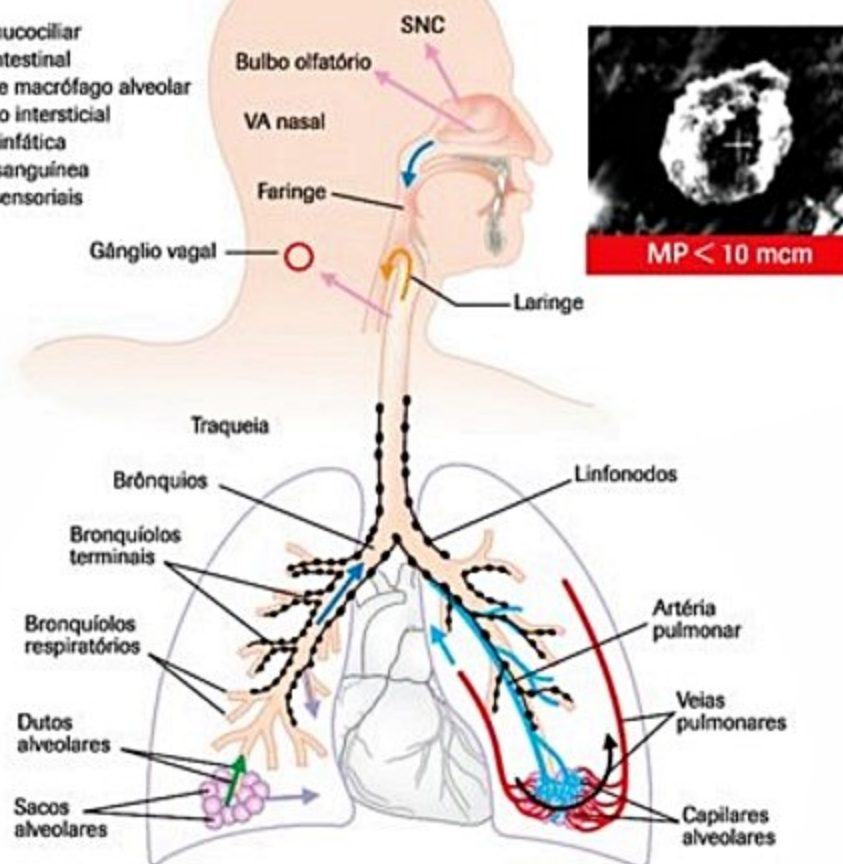



Figura 2. Deposição, distribuição e *clearance* de partículas.
GI: gastrintestinal; SNC: sistema nervoso central; VA: via aérea.
Fonte: adaptada de Oberdoster[7].

sença de tosse por três ou mais meses por ano, que é causada pela exposição ocupacional a um agente irritante[16].

Estudos epidemiológicos sugerem que trabalhadores de minas subterrâneas (inalação de poeiras de carvão, sílica e gases), da fabricação de cimento, da construção civil (névoas de óleos minerais, poeiras de sílica e óxidos de nitrogênio), fazenda/agricultura (gases do confinamento de animais, poeiras de grãos e capim), de mobiliário (pó de madeira, vernizes, selantes e solventes) e de indústrias químicas (metil metacrilato, cloreto de vinila, usado na fabricação de cloreto de polivinila), degradação térmica de cloreto de polivinila (PVC), produção e manipulação de látex, de produtos dentários, apresentam maior risco para ocorrência de tosse crônica, mesmo sem doença pulmonar diagnosticada[16].

A lesão pulmonar por agentes irritantes é um problema não raro e responsável por elevada taxa de morbidade e mortalidade relacionada ao trabalho é a injúria pulmonar provocada por explosão (produz imediata variação de pressão), pela inalação aguda de fumaça e/ou de substâncias químicas asfixiantes, irritantes ou corrosivas, como monóxido de carbono, acroleína, fosgênio, cianetos, amônia, dióxido de enxofre, metil-isocianato (mundialmente conhecido por ocasião do acidente em Bophal, Índia, em 1994), gás lacrimogênio (ortoclorobenzilideno malanonitrile – CS e 2-cloroacetofenona-CN). Todas essas substâncias podem provocar desde irritação leve, como induzir síndrome do desconforto respiratório do adulto (SDRA), a depender da quantidade inalada e de sua toxicidade[17]. Podem ser responsáveis pelos mais variados sintomas e doenças agudas (como edema de vias aéreas com insuficiência respiratória e edema agudo de pulmão), em muitos casos, evoluindo com sequelas crônicas (DPOC, bronquiectasias, bronquiolite obliterante, estenose brônquica, asma e doenças restritivas)[18-20].

Recentemente avaliamos três pacientes acometidos, um que se intoxicou após misturar álcool etílico com cloro (gera névoas ácidas, além de ser mistura explosiva), durante a limpeza de piso (evoluiu com fibrose pulmonar); outro que sofreu injúria aguda, com hipoxemia, perda da consciência, necessitando de internação em UTI, após queda de frasco de cloro, seguida de vazamento, em banheiro fechado (evolução favorável). O terceiro, um caminhoneiro que sofreu acidente quando transportava produtos químicos e, por ficar preso nas ferragens, inalou mistura de produtos, necessitando de internação em unidade de cuidados intensivos (após 6 meses continua com traqueostomia em razão das sequelas em vias aéreas altas).

Apesar de efeitos deletérios à saúde, com variadas suscetibilidades, armas com essas substâncias têm sido amplamente empregadas pelas polícias contra manifestações de civis, embora sejam formalmente proibidas em guerras, por se tratar de armas químicas.

Acometimentos das vias aéreas superiores

As vias aéreas superiores (cavidade nasal, faringe e laringe) são a porta de entrada de substâncias que podem estar presentes nos milhares de litros de ar que inalamos diariamente em busca de oxigênio. Elas desempenham papel de filtro e de condicionador do ar que respiramos (aquece-o a 37°C e umidifica-o para próximo de 100%), de sistema de defesa, de alerta e de comunicação[21,22].

A inalação de partículas maiores do que 10 micra ou menores do que 0,001 micra (1 nanômetro) e de gases ou vapores solúveis em água, como dióxido de enxofre (SO_2), aldeídos, vapores de ácidos orgânicos, amônia (NH_3), metil-isocianato e outros originados pela queima de combustíveis e da queima do fumo exercem seus efeitos ao reagirem com as membranas mucosas das vias aéreas superiores (Figura 3). São responsáveis por uma série de sintomas e de doenças, como tosse, rinite, laringite, ataque de pânico desencadeado pelo odor, disfunção de cordas vocais e crise de asma desencadeada pelo odor (Quadro 2)[21,23].

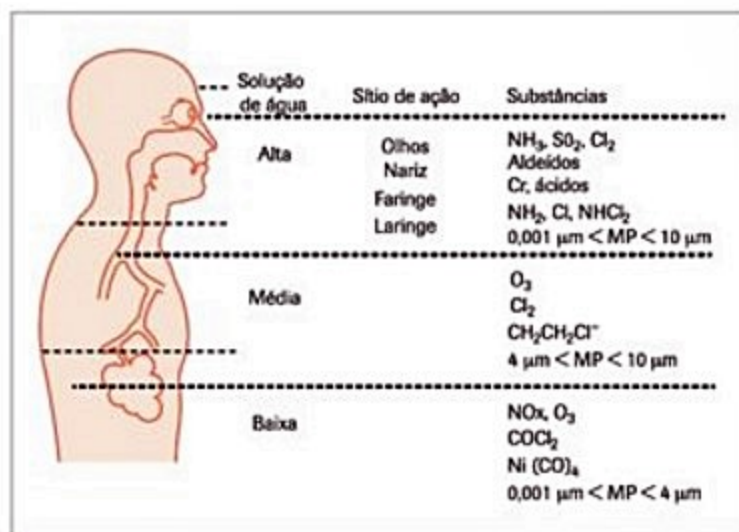



Figura 3. Inalação de gases, vapores e névoas. Sítio de ação predominante conforme a solubilidade, quanto mais solúveis, mais altas as vias.

Quadro 2. Principais causas e acometimentos das vias aéreas superiores (VAS)

Rinite alérgica
Poeiras de produtos usados em padarias/moinhos (trigo, milho, soja, amilase, glúten) Poeiras de capim e grãos Metacrilatos e etilenodiaminas presentes em adesivos, látex Pólens e esporos de fungos, proteínas de animais de laboratório Anidridos, ácidos usados em adesivos, selantes, tintas, resina epóxi, fabricação de produtos plásticos Poeira de tabaco (durante o processamento do fumo) Proteína de aspargos, plantação de uva
Rinite não alérgica (vasomotora)
Alterações de temperatura, umidade, exercícios Endotoxinas, perfumes, produtos de limpeza, fumaça ambiental do tabaco Colinérgicos e pesticidas inibidores da colinesterase (paration, piretroides, malation)

(continua)

Quadro 2. Principais causas e acometimentos das vias aéreas superiores (VAS) *(continuação)*

Rinite induzida por irritantes (incluindo SDRVAS)
Amônia, fumaça ambiental do tabaco, ácido hipoclórico Óleos de corte (óleos minerais usados na usinagem de metais) Ozônio (liberado em soldagens e usado em piscinas em substituição ao cloro) Dióxido de enxofre (produtos da queima de combustíveis, diesel e de carvão) Compostos orgânicos voláteis (presentes em solventes, tintas, produtos de limpeza, lavagem de roupas a seco, combustão de veículos e máquinas) Cromo, arsênico, níquel (revestimento de peças – cromação, niquelação, solda em aço inox)
Disfunção olfatória induzida por agentes químicos (redução/perda do olfato)
Cádmio (baterias, tintas e corantes) Hidrocarbonetos (pinturas e limpezas de peças) Amônia, ácido sulfúrico, sulfeto de hidrogênio (indústria química)
Disfunção de cordas vocais
Cloraminas: monocloramina (NH_2Cl), dicloroamina ($NHCl_2$), tricloramina (NCl_3) – formadas em piscinas pela reação do cloro com amônia presentes no suor e na urina; gases, vapores e fumos irritantes
Crise de asma desencadeada pelo odor
Perfumes, fumaça ambiental do tabaco, produtos de limpeza
Ataque de pânico desencadeado pelo odor
Exposição a solventes

SDRVAS: síndrome de disfunção reativa das vias aéreas.

Rinite ocupacional (RO)

É um acometimento frequente, com prevalência variando em função do agente, de 5 a 65%, e incidência estimada em torno de 10%[24]. Um estudo realizado na cidade de São Paulo encontrou prevalência de 35% de sintomas de rinite em trabalhadores do setor de limpeza, com aumento da prevalência positivamente associado ao número de anos no trabalho[25]. É definida como uma inflamação da mucosa nasal por reação imunomediada ou por efeito direto de agente ou irritante presente no ambiente de trabalho. Manifesta-se com prurido, rinorreia, espirros, congestão nasal e com frequência conjuntivite associada[26].

A RO, à semelhança da asma ocupacional, pode ser imunomediada ou seguida à exposição a um agente irritante. A primeira forma está associada à exposição a alérgenos, como os desprendidos pelo contato e a manipulação de luvas de látex, poeiras de cereais, polens, produtos usados para cabelo. Pode ser imunomediada por IgE (alérgica) ou não IgE mediada, a depender do agente sensibilizador. A segunda forma decorre da exposição crônica a substâncias irritantes (presentes nos produtos de limpeza, em selantes ou impermeabilizantes aplicados em madeiras e paredes previamente a processos de pintura, nos vernizes, entre outros) ou após exposições agudas a altas concentrações, nesse caso, à semelhança da asma induzida por altas concentrações de irritantes (RADS), é denominada de síndrome de disfunção reativa das vias aéreas superiores (SDRVS). Outra apresentação, a rinite não imunológica (vasomotora ou perene), também pode ser observada em situações de exposição a baixas temperaturas a que estão submetidos os trabalhadores de câmaras frias e a certos pesticidas inibidores da acetilcolinesterase. Muitas vezes a rinite alérgica precede a asma ocupacional, geralmente a desencadeada por alérgenos de alto peso molecular, como proteínas. Seu diagnóstico, além da história clínica e de exposição, pode envolver lavado nasal e rinomanometria, que possibilitam análise da celularidade e de biomarcadores, teste de provocação nasal com metacolina ou medida seriada de pico de fluxo nasal[27].

Trabalhadores em revestimento de metais, com cromo e níquel, e soldadores de aço inox (por conter cromo) podem desenvolver ulcerações e perfurações do septo nasal[12,21].

Laringite e disfunção de pregas vocais (DPV)

A exposição a agentes irritantes (Quadro 2) está associada a quadros de inflamação e de disfunção de pregas cordas vocais (adução paradoxal das cordas vocais durante a inspiração), que pode produzir dispneia, estridor e sibilos na região laríngea, quadro que pode ser semelhante ou estar associado à asma[12,20,21]. Cerca de 10% dos pacientes com asma de difícil controle têm diagnóstico de DPV, que pode ser a causa isolada dos sintomas ou estar presente concomitantemente com a asma[12,20,21]. Para o diagnóstico é imprescindível a história ocupacional ou ambiental, a espirometria e o exame direto pela laringoscopia (adução dos dois terços anteriores das cordas vocais). Na espirometria a curva fluxo-volume pode apresentar características de obstrução extratorácica (amputação da alça inspiratória)[12,21].

A crise de asma e o ataque de pânico desencadeados pelo odor são outros acometimentos que podem ocorrer associados à exposição a substâncias odorantes (perfumes comerciais e produtos químicos de uso industrial)[21].

Acometimento das vias aéreas intermediárias e inferiores

Traqueíte, bronquite e bronquiectasia

Substâncias com hidrossolubilidade intermediária, como o cloro, ou baixa como os gases nitrosos, ozônio, tricloramina (presente em piscinas pela reação do cloro com amônia do suor ou da urina), determinados solventes orgânicos, como o querosene e a gasolina, e partículas de poeiras com dimensões menores do que 10 µm de diâmetro aerodinâmico (Figuras 3 e 4) podem atingir as vias aéreas inferiores e, se menor do que 5 µm, a região alveolar, e provocar quadros de inflamação aguda, cuja gravidade está diretamente relacionada à concentração do agente[12,18,23]. São encontrados desde quadros graves de edema pulmonar até tosse crônica; traqueíte; traqueomalácia (recentemente associada ao uso de gás mostarda na guerra do Golfo)[28] e de bronquite.

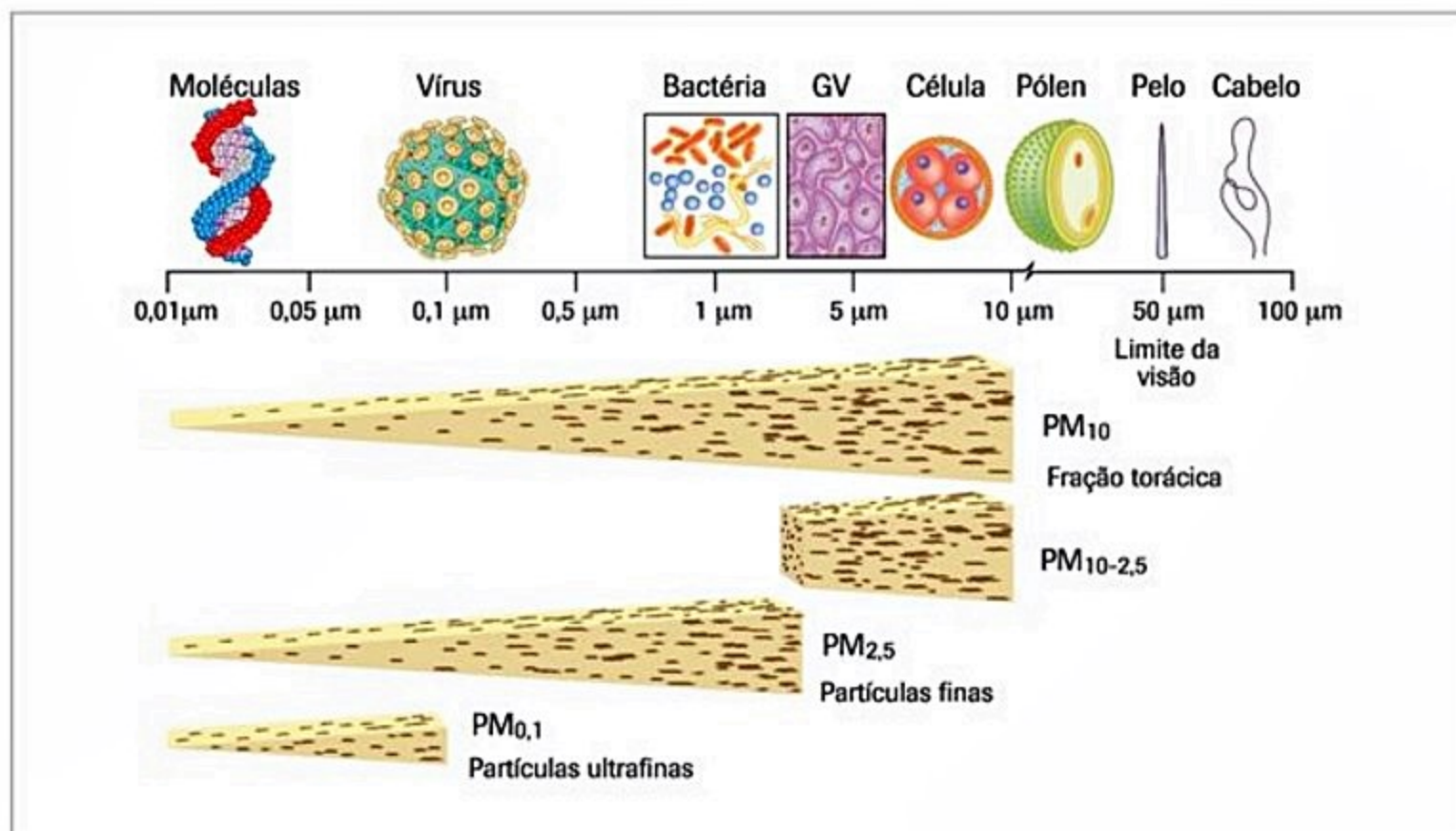



Figura 4. Dimensões comparativas de partículas.
PM_{10}: partículas < 10 μm; $PM_{2,5-10}$: partículas entre 2,5 e 10 μm; $PM_{2,5}$: partículas < 2,5 μm; $PM_{0,1}$: partículas < 0,1 μm.
Fonte: adaptada de Brook[29].

Quadros de bronquiectasias difusas, bilaterais ou localizadas, embora mais raros, têm sido descritos após exposições agudas como as inalações acidentais a altas concentrações de solventes (aspiração de gasolina e querosene), ou após exposições crônicas em trabalhadores que manipulam e inalam vapores de solventes orgânicos (indústria petróleo e petroquímica, frentistas de postos de combustíveis), trabalhadores de carvão e exposição ao gás mostarda[18].

Bronquiolite

Bronquiolite é uma doença inflamatória e/ou fibrosante dos bronquíolos membranosos e/ou respiratórios, com discreto acometimento das grandes vias aéreas e do parênquima pulmonar. Está associada à ampla variedade de condições etiológicas, como infecções, colagenosas e à poeira mineral (asbesto, sílica, talco, mica, carvão), que pode cursar com função pulmonar normal ou apresentar distúrbio ventilatório obstrutivo, restritivo ou misto, com ou sem resposta a broncodilatador. A radiografia de tórax é um exame pouco útil para o diagnóstico. Na tomografia de tórax podem ser visualizados desde micronódulos centrolobulares mal definidos, de proeminência bronquiolar, presença de mosaico e de aprisionamento aéreo[16,26]. Uma das formas de maior gravidade é a bronquiolite constritiva ou obliterante, caracterizada por dano do epitélio bronquiolar com processo inflamatório e fibrose peribronquiolar, levando à obstrução da luz bronquiolar e ao distúrbio ventilatório obstrutivo irreversível. Apresentam risco ocupacional trabalhadores expostos a cloro, óxidos de nitrogênio (NOx), dióxido de enxofre (SO_2), amônia (NH_3), isocianato de metila (C_2H_3NO), inalação de gases quentes, trabalhadores rurais envolvidos na armazenagem de grãos e capim, expostos a solventes derivados do petróleo, gás mostarda e resíduos de processos de incineração[18,20,30,31].

Na primeira década deste século foi descrita a ocorrência em trabalhadores em indústrias de pipoca para preparo em micro-ondas, de batata *chips* e de certos doces, de bronquiolite constritiva por exposição ao flavorizante artificial diacetil (uma cetona presente na manteiga empregada na fabricação daqueles produtos)[32]. Acomete a maioria dos expostos, mesmo a baixas concentrações, manifestando-se após semanas, meses ou anos de exposição. O diagnóstico baseia-se na história de exposição, no quadro clínico, presença de obstrução fixa das vias aéreas, capacidade de difusão normal e os achados de imagem[30-34]. A bronquiolite constritiva se manifesta com dispneia progressiva, sensação de aperto torácico e sibilância, que pode surgir horas, dias ou meses após a exposição (relacionado à maior ou menor concentração das substâncias inaladas), sendo muitas vezes clinicamente indistinguível dos sintomas de asma. O exame radiológico convencional pode ser pobre ou eventualmente observam-se opacidades reticulonodulares difusas, e a TCAR-tórax pode apresentar sinais difusos ou localizados de reforço bronquiolar, presença de distribuição em mosaico, e aprisionamento aéreo.

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

O tabagismo é a principal causa de doença pulmonar obstrutiva crônica. Entretanto, nos últimos anos, consistentes estudos têm demonstrado o efeito da exposição ocupacional a determinadas substâncias e o desenvolvimento de bronquite crônica, enfisema e limitação crônica ao fluxo aéreo[35-38]. Com base em estudos realizados em diversos países e exposições ocupacionais, estima-se em cerca de 15% a mediana da fração de indivíduos da população com DPOC atribuída ao trabalho[33,39,40]. Tendo como base essas estimativas e os dados globais sobre óbitos (2,9 milhões) e DALY (76,7 milhões) por DPOC em 2010[1], estima-se que globalmente cerca de 435 mil e 11,5 milhões, de óbitos e DALY, respectivamente, sejam atribuídos à ocupação. Diversos estudos também têm demonstrado efeito sinérgico (risco combinado, maior do que a adição dos riscos para cada fator de risco) dos riscos pelo tabagismo e a exposição ocupacional a poeiras no desenvolvimento de DPOC[39]. No Brasil, embora não existam estudos nacionais, se levarmos em conta os dados do estudo PLATINO[41] e estimativas de DPOC não tabágica[42], cerca de um milhão de indivíduos com 40 anos ou mais de idade têm DPOC de origem ocupacional. Estudo realizado em Pelotas/RS revelou risco de 1,9 e 2,5 vezes maior de bronquite crônica associada à poluição em ambientes internos e a poeiras no ambiente de trabalho, respectivamente[43]. Os principais agentes e atividades envolvidas são a exposição a poeiras minerais (sílica cristalina, asbesto, carvão, grafite, berílio); a exposição prolongada a poeiras ou fumos metálicos de cádmio (empregado na fabricação de baterias, corantes, tintas, produtos químico-farmacêuticos e soldas); soldagens (Figura 5) exposição a vapores de isocianatos; a poeiras de algodão, de sisal, juta e linho; trabalho na manufatura de concreto e exposição a pentóxido de vanádio, em processos de limpeza de resíduos da queima de óleos em caldeiras, usado como catalizador em indústrias químicas e no processamento e queima de combustíveis fósseis[12,33,36,39].

Figura 5. Soldador. Na soldagem são eliminados fumos metálicos cuja composição varia conforme os metais a serem soldados, os eletrodos de solda utilizados e o tipo da solda. Na soldagem a arco da figura, além de fumos metálicos, é gerada radiação ultravioleta que, por reação fotoquímica com oxigênio do ar, produz ozônio, um irritante das vias aéreas.

Bissinose e síndrome tóxica por poeiras orgânicas (STPO)

- Bissinose: É o nome dado à doença aguda e crônica das vias aéreas em indivíduos expostos a poeiras vegetais liberadas durante o processamento de algodão, linho, juta, cânhamo, bem como em trabalhadores envolvidos na limpeza e destinação final de produtos de algodão e processamento de ervas para chá[44].

Estima-se em mais de 60 milhões os trabalhadores, em todo o mundo, com algum grau de exposição no setor da indústria têxtil[42]. É uma doença caracterizada por sintomas agudos de sensação de aperto torácico, sibilância, tosse e dispneia e eventualmente febre, que se iniciam após horas de contato com a poeira das fibras, levando a alteração da função pulmonar e ao desenvolvimento de processo inflamatório nas vias aéreas. Nos estágios iniciais da doença os sintomas surgem no primeiro dia da semana de trabalho (após um ou mais dias de pausa) e melhoram a partir do segundo dia de trabalho. Após 5 a 10 anos de exposição, pode evoluir com sintomas diários com tosse produtiva, sensação de aperto torácico e dispneia, desenvolvimento de limitação ao fluxo aéreo evoluindo para DPOC[44].

A etiologia da bissinose é incerta, mas endotoxinas produzidas por bactérias Gram-negativas, substância semelhante à histamina e tanino, presentes nas fibras vegetais parecem estar implicadas no desencadeamento da doença[45].

O diagnóstico é baseado na presença de sintomas de opressão/aperto torácico e/ou dispneia, que se apresenta no primeiro dia da semana de trabalho e melhora no decorrer da semana (contrário da asma ocupacional, que tende a piorar com o passar da semana de trabalho) e história de exposição a poeiras de fibras orgânicas naturais, especialmente de algodão.

- Síndrome tóxica por poeira orgânica (STPO): descrita pela primeira vez nos anos 1970 é uma doença que decorre da exposição a elevadas quantidades de poeiras orgânicas. Trata-se de quadro agudo, cujos sintomas principais são: febre, mialgia, sibilância, tosse, cefaleia e dispneia, que tem início horas após a exposição, sendo de difícil distinção da PH aguda e de asma. A prevalência varia entre 10 e 30% dos expostos, a depender da intensidade e tipo do agente envolvido[46].

A hipótese envolvida na etiologia e no mecanismo da doença é a inalação de grandes quantidades de microrganismos, com presença de endotoxinas e micotoxinas, que induzem a um processo inflamatório agudo com liberação de IL-1, IL-6 e TNF-alfa. A recuperação ocorre espontaneamente dentro de 24 horas[47].

O exame clínico, a radiografia de tórax e a função pulmonar, habitualmente são normais, eventualmente pode ser observado broncoespasmo fugaz. O encontro de neutrofilia periférica é frequente. Os sinais e sintomas podem reaparecer com a reexposição, não existindo dados conclusivos sobre a evolução crônica de reexposições frequentes, embora alguns estudos sugiram associação com o desenvolvimento de DPOC[47].

Asma relacionada ao trabalho (ART)

O ambiente de trabalho pode induzir ou exacerbar asma, bem como outras doenças com sintomas semelhantes, como a bronquite e bronquiolite eosinofílica, a bissinose e a síndrome tóxica por poeira orgânica[27,48] (Figuras 6 e 7).

Asma ocupacional (AO)

Doença respiratória ocupacional mais prevalente é caracterizada pela obstrução variável ao fluxo aéreo e/ou hiperresponsividade brônquica por conta das causas e condições atribuídas a um determinado ambiente ocupacional e não a estímulos encontrados fora do local de trabalho[27,48,50].

Análise de diversos estudos revelou que 17,6% dos indivíduos que iniciaram asma na vida adulta são decorrentes da exposição ocupacional[33,51-53]. Estudo prospectivo envolvendo 13 países europeus encontrou variação entre 10 e 25% de asma no adulto em razão da ocupação, o equivalente a 25 a 30 novos casos/100 mil pessoas/ano[54]. Dados globais estimam em 33,7 mil (IC 95%: 22,8-58,7) e 2,02 milhões (IC 95%: 1,44-2,87) o número de óbitos

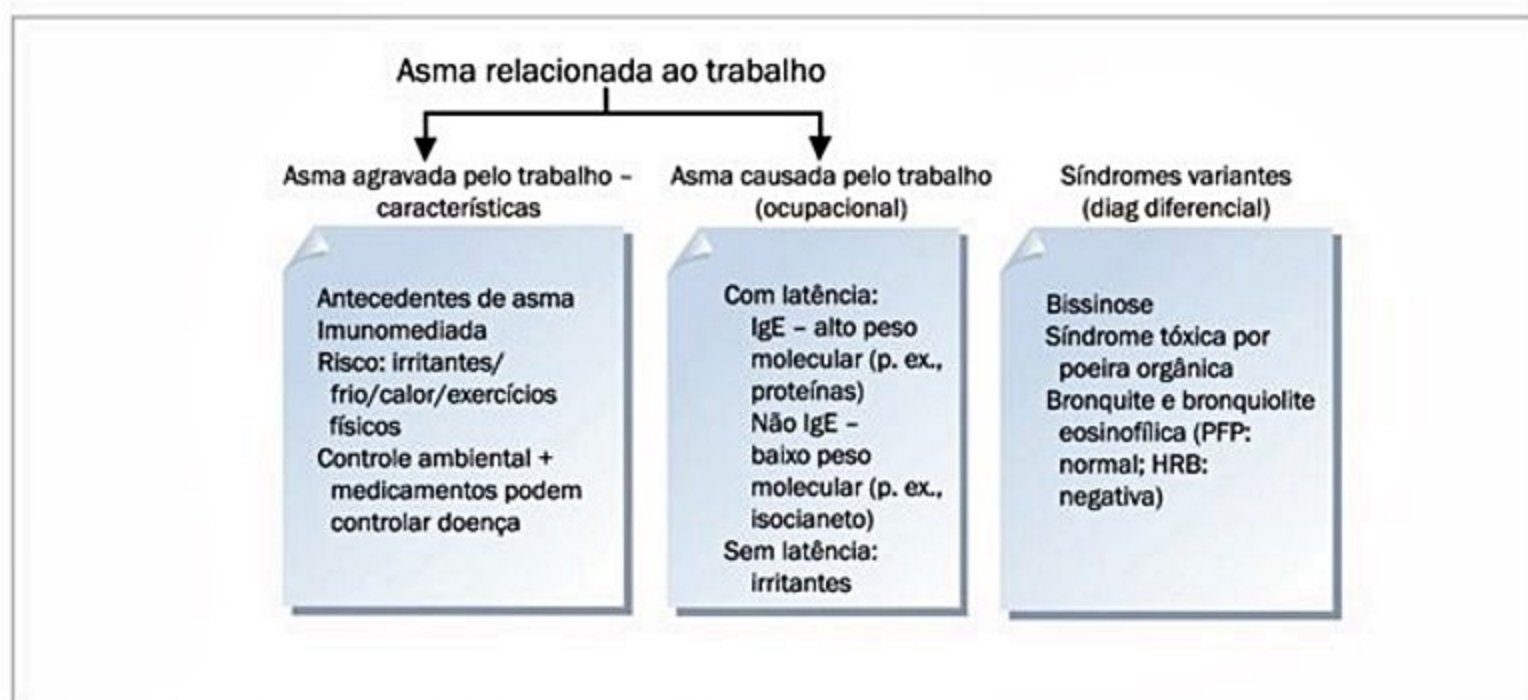



Figura 6. Asma e doenças asma "*like*", relacionadas ao trabalho.

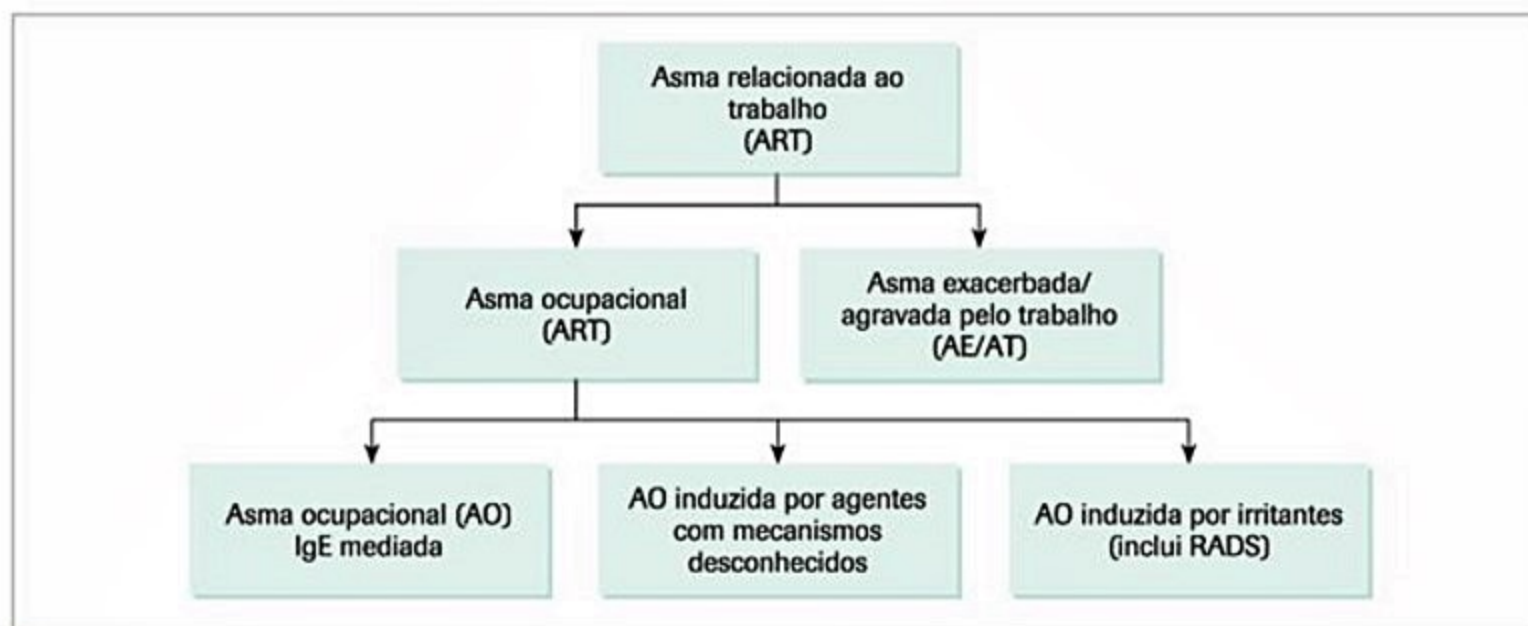



Figura 7. Asma relacionada ao trabalho e seus subgrupos[48,49].

e de DALY, respectivamente, em 2010, por asma ocupacional[1].

É classificada em razão do período de latência e do mecanismo envolvido no seu aparecimento[27,50] em:

- Asma induzida por sensibilizantes: representa 90% dos casos de AO e surge após um período de latência de meses a anos após iniciada a exposição ao agente sensibilizante. Uma parte envolve mecanismo imunológico com produção de anticorpos IgE, em sua maioria associada a agentes de alto peso molecular e a alguns agentes de baixo peso molecular. Um outro grupo de agentes induz sensibilização sem mecanismo estabelecido, em sua maioria são agentes químicos de baixo peso molecular como os isocianatos, acrilatos, persulfatos[27,48-50].
- Asma não induzida por sensibilizantes ou asma por irritantes: representa cerca de 10% dos casos de AO, geralmente com latência em horas ou dias e é desencadeada por exposição única ou múltipla a agentes irritantes em altas concentrações e inclui a síndrome de disfunção reativa das vias aéreas (SDRVA). Esta última condição, descrita pela primeira vez em 1985, tem como critério diagnóstico sua ocorrência após uma única exposição a altas concentrações de um agente irritante, tais como cloro, amônia, SO_2 e ácidos[27,50]. Ainda é controverso na literatura se a exposição crônica a médias ou baixas concentrações de agentes irritantes podem induzir asma, nesse caso seria possível falar de asma por irritantes com latência como sugerem diversos autores[37,49], que classificam a asma por irritantes em aguda ou SDRVA (única exposição à elevada concentração), subaguda (exposições a níveis moderados e se manifesta em até 4 meses de exposição) e crônica (exposição a baixas concentrações). Entretanto, artigo recente manifestando a posição da Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica sugere considerar diagnóstico de certeza de asma por irritantes, apenas os casos cujos sintomas se manifestaram após horas de exposição à alta concentração de irritante; provável asma por irritantes os que se iniciaram após múltiplas exposições a altas concentrações e possível asma por irritantes as exposições crônicas a concentrações moderadas[55].

Asma exacerbada pelo trabalho (AET)

É definida como o agravamento ou exacerbação de asma preexistente ou que se desenvolveu concomitantemente (raro), decorrente de exposição ou condições no trabalho como ar frio, calor, poeiras, fumaça, exercícios e agentes químicos irritantes[56]. A importância na sua identificação tem como objetivo a prevenção, pois a ocorrência de exacerbações está associada a maior declínio da função pulmonar. Sua diferença com relação à AO por sensibilização é que eventualmente os sintomas e o quadro funcional possam ser mais bem controlados com uso de medicamentos adequados e com a redução da exposição ambiental, fato que não ocorre com AO, cujo controle passa pelo afastamento definitivo da exposição[27,50]. A prevalência de AET varia de 13 a 58% conforme os estudos, com mediana de 21,5%[56]. Alguns autores sugerem a inclusão dessa forma de asma como AO, para fins epidemiológicos e de prevenção[57].

Agentes envolvidos

Atualmente mais de 400 substâncias presentes nos ambientes de trabalho já foram descritas como responsáveis pelo desenvolvimento de asma ocupacional, e novos agentes são descritos a cada ano[27,48,58] (Quadro 3). De 2000 a 2010, 41 novos agentes de baixo peso molecular, causadores de AO, foram relatados[59]. Entre os agentes etiológicos mais comuns para a asma com latência, destacam-se as proteínas de origem animal e vegetal, os isocianatos (usados em tintas, vernizes e produção de poliuretano (Figura 8), produtos domissanitários (detergentes, amaciantes, compostos de cloro), acrilatos (usado em adesivos), formaldeído, produtos de látex (luvas) e poeiras

Quadro 3. Agentes, ocupação e ambientes relacionados à asma ocupacional

Agentes sensibilizantes	**Ocupação/ambiente**
Di-isocianatos (tolueno di-isocianato, hexametileno di-isocianato)	Pinturas *spray*, indústria automotiva, fabricação de produtos de poliuretano (isopor, estofamentos, revestimento de veículos)
Poeiras de madeiras, resina formofenólica	Carpinteiros, marceneiros, lenhadores
Luvas de látex, glutaraldeído, formaldeído, penicilina, acrilatos	Trabalhadores da saúde e da indústria farmacêutica
Anidridos ácidos e ftálicos	Pintura *spray*, manufatura de plásticos e de tintas
Animais, plantas, insetos e fungos	Jardineiros, trabalhadores rurais, botânicos e zoólogos
Compostos de epóxi	Trabalhadores da indústria automotiva, pintura a *spray*
Enzimas e produtos de limpeza	Atividades de limpeza
Alimentos e proteínas animais	Indústria de alimentos, condimentos, cuidadores de animais/biotérios
Persulfato e hena	Cabelereiras(os)
Fluxos de solda/colofônio	Indústria eletroeletrônica
Poeiras e fumos metálicos	Soldadores, ferramentaria e usinagem de metais
Agentes irritantes	
Produtos de limpeza	Lubrificantes
Cloro	Acrilatos
Solventes clorados	Ácidos e álcalis
Di-isiocianatos	Sais de platina
Formal e glutaraldeído	Dióxido de enxofre
Fumaça	Anidrido trimelítico
Resina epóxi	Gás lacrimogênio
Poeiras (óxido de cálcio, alcalina como a liberada no episódio do World Trade Center)	

Figura 8. Trabalhador em operação de pintura a revólver. Diversas tintas podem conter isocianatos e anidridos envolvidos na indução de asma, tanto por sensibilização como por mecanismo irritativo.

de madeiras. Mais de 30 agentes ou misturas químicas já foram identificados como causadores de asma por mecanismo irritativo, entre eles: cloro e hipoclorito de sódio, amônia, fumaça de incêndio, formaldeído, percloroetileno, anidridos ácidos, vapores ou névoas ácidas[60].

Estudo publicado por Mendonça et al.[61], envolvendo trabalhadores com diagnóstico de asma ocupacional na cidade de São Paulo, revelou maior prevalência nas atividades de limpeza e na fabricação de produtos de plástico.

Mecanismos envolvidos na fisiopatologia da asma ocupacional

A maioria dos quadros de asma é desencadeada por sensibilização, mediada por IgE, e envolvem agentes de alto peso molecular (geralmente proteínas de origem animal ou vegetal) e algumas substâncias de baixo peso molecular como os anidridos ácidos (fabricação de resina epóxi e pintura), anidridos trimelíticos e anidridos ftálicos, sais de platina (usados em refinarias de petróleo), corantes reativos, anidrido tetracloroftálico, ácido plicático (presente no cedro vermelho), cromo-níquel, níquel-cobalto. Um outro grupo de agentes induz sensibilização sem mecanismo esclarecido, sem participação de IgE, sendo em sua maioria agentes de baixo peso molecular, como a família dos diisocianatos (HDI, TDI, MDI), metais (cromo, níquel, cobalto, vanádio, alumínio), acrilatos (Quadro 3).

- Asma imunológica: as substâncias de alto de peso molecular (> 5.000-10.000 daltons), geralmente proteínas, e alguns agentes de baixo peso molecular induzem sensibilização da IgE mediada. Uma vez que a pessoa é sensibilizada pelo alérgeno, ela pode desenvolver asma ao se reexpor. Para ser reconhecido pelos linfócitos T, o antígeno deve ser processado em fragmentos de peptídeos e apresentado na superfície de uma célula apresentadora de antígeno, como as células dendríticas. Após a exposição a um antígeno de alto peso molecular, para o qual um indivíduo está sensibilizado, as células dendríticas capturam e internalizam os antígenos e migram em direção aos linfonodos, onde os peptídeos são processados e dispostos na superfície da célula em associação com proteínas MHC, HLA classe II. Células T, CD4 tipo 2, reconhecem o complexo antígeno-MHC, através de um receptor da célula T, que é específico para um determinado antígeno. A célula T, ativada por sinais gerados pela interação de receptores CD28 e de moléculas B7 da célula apresentadora de antígeno, induz células B a produzirem anticorpos IgE, estimula o recrutamento de eosinófilos e mastócitos. Mastócitos ativados pelo complexo IgE-antígeno liberam histamina, prostaglandinas e leucotrienos. Para a maioria das substâncias de baixo peso não existe comprovação da formação consistente em IgE, sugerindo-se que a estimulação seja mediada por resposta imunológica mista CD4/CD8 tipo 2/tipo1 ou indução de CD8 específico[4,27,48].
- Asma por irritantes: a lesão epitelial está na gênese do mecanismo da asma por irritantes, principalmente a decorrente da inalação de altas concentrações de irritantes, por provocar um intenso e agudo dano do epitélio das vias aéreas, com liberação pelas células epiteliais de espécies reativas de oxigênio, responsável pela ativação de células imunocompetentes e a liberação de mediadores levando a instalação do processo inflamatório. O dano epitelial também ativa vias neuronais não adrenérgicas e não colinérgicas (NANC), com liberação de neuropeptídios e induz à inflamação neurogênica com liberação de neurocininas e substância P[27,48].

Fatores de risco

Exposições a concentrações elevadas de alérgenos e irritantes aumentam o risco e a precocidade com que o indivíduo se sensibiliza, e a asma se manifesta ou se exacerba. Por essa razão o controle ambiental é o principal instrumento para a prevenção de novos casos e prevenir as exacerbações. O tabagismo está associado com o desenvolvimento de asma por agentes de baixo peso molecular, com mediação por IgE, como os sais de platina e anidridos, e aumenta a sensibilização a agentes de alto peso molecular. O uso de luvas de látex com talco aumenta o risco de sensibilização. Estudos sugerem que a febre dos fumos metálicos (sintomas semelhantes aos de gripe após exposição a fumos metálicos) seja um marcador preditor de asma induzida em soldadores ou outras exposições a fumos metálicos[27].

Estudo recente realizado no norte da Europa verificou que indivíduos não atópicos apresentam maior risco de desenvolver asma ocupacional a agentes sensibilizantes de baixo peso molecular, com relação aos atópicos[65].

Estudos longitudinais revelam que a sensibilização varia de 2 a 15% entre os indivíduos, em conformidade com o agente (chegando até 50% em expostos a sais de platina), a concentração inalada e as características genéticas individuais[66]. A maioria dos indivíduos expostos e que irá desenvolver asma imunológica o faz entre 1 e 2

anos após iniciada a exposição, podendo variar de meses a décadas. Proteínas animais e agentes de baixo peso molecular induzem quadros mais rápidos do que as proteínas vegetais. Por essa razão, não se deve estranhar que um padeiro apresente manifestações após 10 anos de estar em contato com alérgenos[27,67].

Critérios para o diagnóstico de asma ocupacional

É apresentado a seguir um resumo das recomendações mais recentes[49,64,68] e a mais antiga, completa e ainda atual (1995) recomendação do Consenso do Colégio Americano de Médicos do Tórax[62].

Asma com latência ou por sensibilização:

1. Dados de história clínica e relação com ocupação/exposição no trabalho: início dos sintomas (crises de tosse, sibilância, sensação de aperto torácico, alteração da voz e dispneia) após determinado trabalho, melhora nos fins de semana, feriados e férias e piora com retorno ao trabalho. Frequentemente a rinoconjuntivite precede ou acompanha casos de asma por agentes de alto peso molecular.

2. História ocupacional: tempo de trabalho/exposição e relação de agentes químicos presentes no ambiente com os quais pode ter tido contato por emprego, jornada, informação sobre higiene do ambiente (ventilação exaustora, enclausuramento de processos), conhecimento sobre outros trabalhadores com asma ou sintomas semelhantes.

3. Comprovação da existência de asma pelo exame clínico e/ou da função pulmonar com broncodilatador ou por prova de broncoprovocação.

4. Positividade para um teste objetivo como:

A. Medida seriada do pico de fluxo expiratório (PFE), realizada a intervalos de 2 a 3 horas e no mínimo quatro a cinco vezes (horários) por dia (menos de quatro vezes reduz a sensibilidade e maior número de vezes não há ganho significativo), durante 15 dias trabalhando e 15 dias afastado do trabalho, comparando-se visualmente os valores diários dos dois períodos (Figura 9). Também pode ser utilizado método inglês informatizado, chamado Oasys-2, que gera um gráfico e um índice indicativo[11]. Alguns autores sugerem como alternativa o uso de dois períodos mais curtos trabalhando e um período afastado.

B. Prova de hiper-responsividade brônquica inespecífica com metacolina com o paciente trabalhando e após pelo menos 15 a 30 dias de afastamento (se o valor do PC_{20}, dose necessária para provocar queda de 20% ou mais no VEF_1, for maior do que duas vezes quando afastado do trabalho, ou inverso, quando trabalhando, a diferença é considerada significativa).

A medida seriada de PFE é considerada mais adequada entre as duas, mas podem ser complementares.

C. Broncoprovocação com agente específico sobre o qual suspeita-se seja o causador. A resposta é considerada positiva quando houver queda ≥ 15% no valor basal do VEF_1. Teste com elevada sensibilidade e especificidade, mas disponível em poucos centros, além disso, não existem *kits* para testagem para a maioria dos agentes sensibilizantes. O teste pode ser negativo no caso de afastamentos prolongados da exposição ao agente ou o agente testado não é o real alergizante[69].

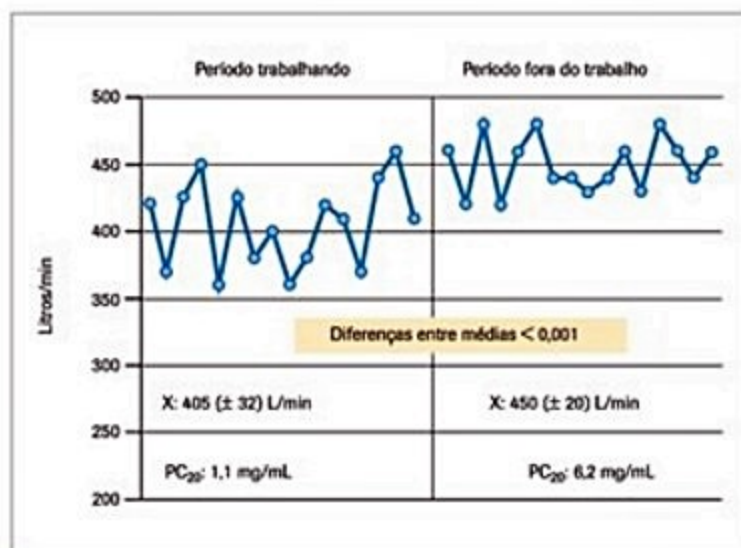



Figura 9. Curvas de medidas seriadas de pico de fluxo expiratório. X: média (± desvio-padrão) de paciente com asma ocupacional. Fora do trabalho, o valor do PFE foi maior e a dose de metacolina para induzir queda maior do que 20% no VEF, foi 5,5 vezes maior.

A determinação de óxido nítrico (NO) no ar exalado e de eosinófilos no escarro, em período trabalhando em comparação com período afastado, especialmente se medidos após teste de broncoprovocação específica, também pode ser de utilidade, mas é pouco empregada[69].

O emprego de testes imunológicos tem uso limitado. São poucos os *kits* comerciais padronizados para testes cutâneos e em soro. Testes cutâneos apresentam boa sensibilidade para agentes de alto peso molecular, mas baixa especificidade. Testes imunológicos, embora sensíveis, não são específicos[64]; entretanto, se disponíveis, são recomendados[68].

Estabelecido o diagnóstico, além de instituir tratamento, o trabalhador deve ser afastado da exposição/ambiente ou função e solicitada a emissão da comunicação de acidente de trabalho. Paciente afastado da exposição deve ser acompanhado regularmente. O quadro clínico e funcional do paciente poderá normalizar, ou persistir, a depender da demora em que houve para o diagnóstico, tratamento e afastamento do risco. Geralmente se sintomas e/ou alteração funcional persistirem por mais de 2 anos sem exposição ao agente sensibilizante é pouco provável que o quadro retorne à normalidade.

Asma por irritantes:

Ainda não existe um consenso bem estabelecido sobre os critérios para o diagnóstico, exceto para a síndrome de disfunção reativa das vias aéreas. Em linhas gerais, o resumo das evidências atuais sugere considerar diagnóstico casos que contemplem[37,49,55,60]:

1. História de pelo menos um episódio de exposição a altas concentrações de um ou mais agente irritante.

2. Início dos sintomas entre as primeiras 24 horas após exposição, embora possa se manifestar até semanas depois.

3. Demonstração de obstrução variável ou de hiper-responsividade brônquica persistente.
4. Inexistência de sintomas prévios de asma.
5. Sem relação significativa de melhora com afastamento ou piora com trabalho[4,27].

Prognóstico

Mais da metade dos indivíduos que desenvolvem asma ocupacional persiste com sintomas e com hiper-responsividade brônquica por vários anos ou pela vida toda, mesmo afastados da exposição. A reversibilidade é maior quanto mais precoce o diagnóstico, o afastamento da exposição e o tratamento. A persistência dos sintomas ou da hiper-responsividade brônquica por 2 anos é considerada, pela maioria dos autores, critério de irreversibilidade[4]. Análise de diversos estudos revela que em média 70% dos indivíduos com AO persistem com hiperresponsividade brônquica após 30 meses afastado do trabalho[70].

Medidas de prevenção primária (eliminar exposição, substituir produtos), de prevenção secundária por meio do monitoramento com uso de questionários e de indicadores como *prick test* positivo ou o aparecimento de rinoconjuntivite em expostos a agentes com alto peso molecular, permitem desenvolver ações de prevenção, com mudança precoce de ambiente de trabalho e a prevenção terciária, que consiste no rápido diagnóstico, tratamento e afastamento definitivo da exposição, importante para evitar a ocorrência de doença e/ou sua progressão.

No Quadro 4 é apresentado um resumo das principais evidências e recomendações publicadas em recentes revisões da literatura, que avaliaram e classificaram informações muito úteis para o clínico[11,64,71].

Quadro 4. Asma ocupacional (AO) – evidências e recomendações
Estima-se em 50% o sub-registro da incidência de AO
Reduzindo-se a exposição ambiental, diminui-se o número de trabalhadores que desenvolvem asma
A eliminação da exposição é a melhor medida para reduzir incidência e exacerbação
Rinoconjuntivite pode indicar um risco aumentado de um trabalhador desenvolver asma ocupacional, particularmente quando for IgE-associada, a maioria dentro de um ano após início da rinite
O prognóstico é melhor para o paciente quanto mais curto for o tempo entre os sintomas e o diagnóstico; mais próxima do normal for a função pulmonar e se forem evitadas novas exposições ao agente causador
Atopia aumenta o risco de desenvolvimento de AO causada pela exposição a agentes de alto peso molecular
A sensibilidade e a especificidade da medida de PFE são elevadas para o diagnóstico de AO
A sensibilidade e a especificidade da alteração do teste de broncoprovocação inespecífica são moderadas para o diagnóstico de AO
Prick test e teste sorológico para detectar IgE específica são altamente sensíveis para a maioria dos agentes de alto peso molecular, mas não são específicos para o diagnóstico (p. ex., *prick test* para látex tem 100% de sensibilidade e 21% de especificidade)
Os sintomas e o distúrbio da função respiratória da AO podem persistir por anos após cessada a exposição
Elevado percentual de trabalhadores com asma ocupacional fica desempregado vários anos após o diagnóstico, com consequentes dificuldades financeiras
Pacientes, empregadores e profissionais de saúde devem ser alertados de que a persistência da exposição pode piorar os sintomas de asma e a obstrução das vias aéreas
Medicação para asma não deve ser usada como medida alternativa para postergar intervenção no ambiente de trabalho
O uso de máscaras/proteção respiratória não deve ser considerado um procedimento seguro, especialmente quando seu uso for prolongado nas jornadas e dias de trabalho

Doenças intersticiais

As doenças pulmonares intersticiais decorrem da inalação e deposição de poeiras inorgânica, orgânica e de substâncias inaladas na forma de fumos ou mesmo gases[73,74]. A deposição e a retenção das partículas no trato respiratório estão relacionadas com: o tamanho, partículas com mediana do diâmetro aerodinâmico, menores do que 4 μm, apresentam maior capacidade de atingir e se depositar nas áreas de trocas gasosas (Figura 2); a concentração; a forma, se fibras (definidas como tendo relação comprimento/diâmetro do raio ou largura, maior do que 3:1) ou partículas (mais esféricas); a velocidade do fluxo do ar inalado; o volume de ar inspirado/jornada de trabalho; a umidade do ar (maior umidade aumenta o tamanho das partículas). Seus efeitos dependem, além desses fatores, do tempo de sua geração (partículas recém-fraturadas da sílica têm maior toxicidade), da capacidade e integridade das defesas do aparelho respiratório que dependem: da forma de respiração (oral aumenta a fração inalada), do *clearance* mucociliar, do mecanismo da tosse, do *clearance* alveolar, em que os macrófagos desempenham papel relevante, e das defesas antioxidantes, associadas ao polimorfismo genético, e de fatores externos como o tabagismo e a poluição do ar.

A inalação de partículas e de fumos metálicos podem provocar variadas doenças intersticiais, desde fibroses semelhantes às idiopáticas (como a asbestose), outras com formação de granulomas semelhantes à sarcoidose (como a beriliose), outras com predomínio de mecanismo imunomediado, como a pneumonite por hipersensibilidade, a beriliose e a desencadeada por metais duros, outras menos comuns como a eosinofílica, a lipoídica e a esclerodermia, com manifestação pulmonar, em expostos a sílica, cloreto de vinila e tricloroetileno[12,75].

Pneumoconioses

Expressão empregada pela primeira vez por Zenker em 1867[76] é o nome dado às doenças decorrentes da inalação e acúmulo de poeiras nos pulmões e a reação tecidual a elas[77]. As principais pneumoconioses são as provocadas pela inalação de partículas de sílica, asbestos, carvão e grafite, silicatos (caulim, talco) e de metais (berílio e metal duro) (Quadro 5).

Quadro 5. Pneumoconioses, agentes/exposições e manifestações histopatológicas mais frequentes

Pneumoconioses	Agentes	Forma predominante
Silicose	Sílica cristalina	Fibrose difusa, nodular
Asbestose	Fibras de asbesto	Fibrose difusa, opacidades irregulares
Pneumoconioses por carvão e grafite	Carvão, grafite	Máculas na fase inicial Fibrose nodular
Metal duro	Cobalto, liga de cobalto-tungstênio	Fibrose difusa, formas variadas
Por poeiras mistas	Mistura de sílica com baixas concentrações de silicatos	Fibrose difusa, formas variadas: nodular, estrelada, irregular
Metal duro	Cobalto e liga de cobalto-tungstênio	Fibrose difusa, pode formar granulomas mal formados ou não
Siderose	Ferro	Mácula, habitualmente cursa sem fibrose
Silicatose	Talco, caulim, mica,	Fibrose difusa, formas variadas: nodular, irregular
Beriliose	Berílio	Fibrose difusa, nodular
Aluminose	Bauxita, abrasivo de óxido de alumínio, soldador de alumínio	Fibrose difusa, formas variadas: nodular e irregular

Algumas pneumoconioses caracterizam-se pela presença de fibrose em todas as suas fases, como a silicose e a asbestose, e outras podem cursar sem ou com discreta fibrose, se a carga inalada for pequena, como o alumínio e o carvão, e/ou se os agentes forem menos tóxicos como no caso do estanho, ferro, titânio ou bário. Entretanto, estudos experimentais[7] revelam que mesmo partículas tidas como inertes, se inaladas em grandes concentrações e forem ultrafinas (< 0,1 μm de diâmetro), são menos fagocitadas, mais retidas nos pulmões, passam mais para o interstício e podem induzir processo inflamatório intenso e fibrose[7].

A silicose, asbestose e pneumoconiose dos trabalhadores do carvão (PMTC) foram responsáveis por cerca de 95,6 mil óbitos e as demais pneumoconioses por 164,1 mil, totalizando 259,7 mil óbitos em todo o mundo, em 2013[78]. É provável que entre os óbitos atribuídos às outras pneumoconioses devem estar incluídos, por erro de registro, em sua maioria óbitos pelos três tipos de pneumoconioses mais comuns, antes referidos, pois as demais, como beriliose, por metal duro, silicatos e metais como alumínio, índio e vanádio são muito pouco incidentes. No Brasil, dados para o ano de 2010, embora subestimados, revelaram 1.281 óbitos por todas as pneumoconioses, 87,5% no sexo masculino[79].

Silicose e outras doenças relacionadas à sílica

A doença associada à exposição da sílica ou dióxido de silício (SiO_2) mais prevalente é a silicose, uma fibrose pulmonar nodular, difusa, causada pela inalação e pela retenção de sílica cristalina, e pela reação pulmonar decorrente. A sílica existe na natureza nas formas amorfa e cristalina. A forma amorfa é encontrada em rochas vulcânicas vitrificadas, nas terras diatomáceas e em produtos feitos

Quadro 6. Características das apresentações mais comuns das pneumoconioses

Pneumoconioses	Radiografia	TCAR de tórax	Função pulmonar
Silicose crônica	Pequenas opacidades regulares, grandes opacidades, linfonodos hilares, predomínio de campos superiores e posteriores	Micronódulos, nódulos subpleurais, grandes opacidades, linfonodomegalia	Normal Distúrbio obstrutivo Distúrbio misto Distúrbio restritivo
Asbestose	Pequenas opacidade irregulares/reticulares, predomínio em regiões basais e posteriores	Espessamento septal, bandas parenquimatosas, linhas subpleurais, faveolamento	Normal Distúrbio restritivo Distúrbio misto Distúrbio obstrutivo
Carvão/grafite	Pequenas opacidades regulares, grandes opacidades, linfonodos hilares, predomínio de campos superiores e posteriores Hipertransparência (enfisema)	Micronódulos mal e bem definidos, grandes opacidades, linfonodomegalia	Normal Distúrbio obstrutivo Distúrbio misto Distúrbio restritivo
Beriliose	Pequenas opacidades regulares, grandes opacidades, predomínio de campos superiores e posteriores	Micronódulos bem e mal definidos, nódulos subpleurais, grandes opacidades, opacidades em vidro fosco	Normal Distúrbio restritivo Distúrbio misto
Poeira mista	Opacidades reticulonodulares, predomínio de campos médios	Opacidades reticulonodulares, enfisema	Normal Distúrbio obstrutivo Distúrbio restritivo Distúrbio misto
Pneumopatia por metal duro	Opacidades reticulares, nodulares ou ambas	Áreas de vidro despolido, opacidades micronodulares ou reticulares e, nos casos avançados, faveolamento	Distúrbio restritivo com redução da difusão de CO

pelo homem, como vidro e a lã de vidro. É uma forma muito menos tóxica do que a cristalina. As formas cristalinas apresentam arranjos diferentes e suas variedades são o quartzo (mais comum, 12% da crosta da terra) e secundariamente o quartzo ou a sílica na forma amorfa, quando aquecidos a temperaturas de 900 e 1.450°C, dão origem às variedades tridimita e cristobalita, respectivamente[80,81].

Estudos estimam a existência de mais de 3 milhões de expostos na Europa, milhões de expostos e cerca de 20 mil óbitos/ano na China[82]. O estudo *Mapa da Exposição à Sílica no Brasil*[83], publicado em 2010, estimou que, em 2007, havia cerca de 3,2 milhões de trabalhadores expostos à sílica no Brasil, o que equivalia a 5,9% do total de trabalhadores empregados, com o setor da construção civil concentrando mais de 60% dos expostos, embora a prevalência de expostos na indústria mineral extrativa e na indústria mineral não metálica (cerâmica e lapidação de pedras) seja elevada, mas menor em números absolutos. O Estado de São Paulo concentra o maior número de expostos, mas são os estados do Espírito Santo e de Sergipe os com maior prevalência de expostos entre o número total de trabalhadores empregados (cada um deles com cerca de 9,5%)[83]. Segundo estimativas contidas no Mapa da Exposição à Sílica, considerando os níveis permissíveis de exposição à sílica no Brasil, o número de indivíduos com silicose, em 1985 e 2007, seria de 165 mil e 317 mil, respectivamente[83].

As principais atividades com risco de exposição no Brasil são: mineração, cerâmicas, refino de pedras, marmorearias, perfuração de poços, túneis e galerias, fundição de ferro, fabricação de vidro e na construção civil (Figuras 10 a 14). O jateamento de areia, proibido no país, deixou uma legião de pacientes, em sua maioria com quadros graves da doença.

Globalmente a silicose foi responsável por 46,3 mil óbitos em 2013[78], sendo 338 os óbitos registrados como associados à doença no Brasil[79], número provavelmente com sub-registro, a considerar que apenas na mineração de ouro em Minas Gerais foram diagnosticados 4.500 casos e estudos em diversas categorias têm evidenciado va-

Figura 11. Polimento e rebarbação das peças metálicas fundidas em moldes formados com mistura de areia e resina. No processo ocorre liberação da fina camada de areia que fica aderida ao metal fundido. Pode ser visualizada grande quantidade de poeira no ambiente e nos trabalhadores.

Figura 12. Moagem de minério de quartzito, em que ocorre liberação de grande quantidade de poeira de sílica.
Fonte: foto cedida por Eduardo Algranti.

Figura 10. Trabalhadores em fundição com uso de moldes de areia. Exposição a calor e fumos metálicos.

Figura 13. Trabalhador em operação de jateamento de areia em vidro para fosqueá-lo. Processo de trabalho proibido, por lei, no Brasil, mas ainda não totalmente eliminado.

■ **Figura 14.** Trabalhador em operação de acabamento de peça de granito em marmorearia.

■ **Figura 16.** Silicose aguda: Tomografia de tórax de alta resolução (TCAR-tórax) evidenciando espessamento septal, vidro fosco e micronódulos do mesmo paciente da Figura 15.

riadas e elevadas prevalências, chegando a 23% em cavadores de poços[84,85].

Silicose aguda ou silicoproteinose

Decorre da inalação de grande quantidade de sílica recém-fratura, em curto período de tempo, levando à injúria de células epiteliais tipo I, hipertrofia e hiperplasia de células epiteliais tipo II, edema pulmonar, espessamento das paredes alveolares, inflamação intersticial e acúmulo de exsudado eosinofílico lipoproteináceo, contendo imagens em fenda de colesterol, macrófagos, rico em surfactante e grande quantidade de partículas fracamente birrefringentes no interior dos espaços dos alvéolos[86]. A radiografia de tórax revela imagem em vidro fosco com predomínio em campos mediobasais, bilateral. Na tomografia de tórax visualiza-se presença de vidro fosco e pavimentação em mosaico (Figuras 15 e 16). Pacientes apresentam dispneia em repouso, febre, perda de peso, tosse, leucocitose, função pulmonar restritiva e diminuição das trocas gasosas. Evoluem com hipoxemia, cianose e falência respiratória e têm elevado risco de infecção por micobatérias. A lavagem broncoalveolar, embora indicada, apresenta pouco efeito, uma vez que o agente agressor persiste presente, com o paciente evoluindo a óbito em semanas ou poucos meses[80,81]. Embora em sua maioria ocorra nos primeiros 2 anos de exposição, podem se manifestar em tempo maior, mesmo com o indivíduo estando afastado da exposição. O determinante é a alta carga inalada, em relativo pouco tempo, como ocorre nas atividades de jateamento de areia, perfuração de poços, túneis ou rochas.

■ **Figura 15.** Silicose aguda: Radiografia de tórax evidenciando opacidades alveolares bilaterais.

Silicose acelerada

É a forma intermediária entre a aguda e crônica. Decorre também de atividades com elevada exposição à sílica como a anterior. Apresenta exsudato alveolar lipoproteico associado à inflamação crônica, com presença de granulomas com colágeno, reticulina e grande quantidade de partículas fracamente birrefringente de sílica. Os septos alveolares estão espessados às custas da hipertrofia e hiperplasia de células epiteliais tipo II. Clinicamente se manifesta com dispneia progressiva, hipoxemia, distúrbio ventilatório restritivo, com elevada taxa de mortalidade. Nos exames de imagem visualizam-se opacidades regulares, com predomínio em regiões superiores e médias, presença de áreas de vidro fosco e aumento de linfonodos mediastinais e hilares[80,81,85].

Silicose crônica

É a forma mais comumente encontrada, manifesta-se após anos ou décadas de exposição à sílica. É caracterizada pela presença de granulomas bem formados, com centro hialino formado por fibras de colágeno, circundado por macrófagos, linfócitos e fibroblastos, formando nódulos de até 1 cm de diâmetro. Desenvolvem-se no eixo pe-

ribroncovascular e nas regiões subpleurais. Na radiografia de tórax visualiza-se opacidades micronodulares, com predomínio em zonas superiores e posteriores e presença de linfonodos mediastinais e hilares, calcificados, às vezes formando imagem clássica de casca de ovo, imagens que podem ser visualizadas com mais detalhes na tomografia de tórax (Figuras 17 a 20). A função pulmonar pode ser normal, ou apresentar distúrbio obstrutivo ou misto[80,81,85].

A silicose crônica pode evoluir para a forma de fibrose maciça progressiva, também chamada de complicada ou conglomerada. Decorre da coalescência de micronódulos dando origem a opacidades cujo diâmetro excede 1 cm, e posteriormente a massas, de variados tamanhos, com predomínio em regiões dos pulmões, levando à distorção do parênquima (Figura 21). Pode ocorrer calcificação e necrose, formando cavidades, muitas vezes de difícil distinção de infecção por tuberculose, micobacteriose ou fún-

Figura 19. TCAR-tórax do mesmo paciente da Figura 18 evidenciando linfonodos mediastinais e hilares aumentados e com calcificações.

Figura 17. Radiografia de tórax de trabalhador de fábrica de cerâmica: presença de opacidades micronodulares.

Figura 20. TCAR-tórax, em corte coronal, de paciente com silicose: presença de micronódulos, predomínio em lobos superiores.

Figura 18. Radiografia de tórax de paciente com silicose: linfonodos mediastinais e hilares aumentados e com calcificações tipo casca de ovo (*egg shell*).

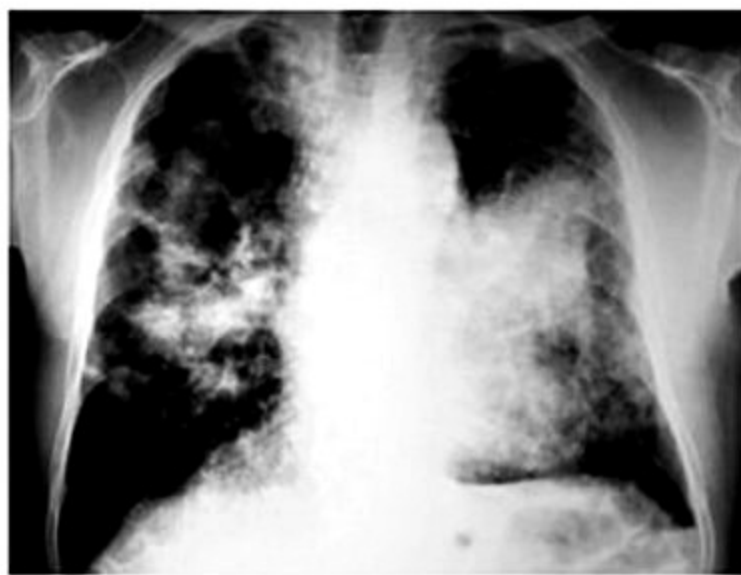



Figura 21. Radiografia de tórax de trabalhador de mineração de ouro. Presença de fibrose maciça progressiva, opacidades formando grandes massas.

gica, que são relativamente frequentes em pacientes com silicose crônica. Microscopicamente os nódulos são formados por um arranjo concêntrico central de colágeno, envolto por camada de macrófagos, fibroblastos, reticulina e linfócitos, podendo ser visualizadas partículas de sílica, que são pouco birrefringentes. Com frequência cursa com distúrbio ventilatório misto, obstrutivo e restritivo, a depender do estágio da doença[80,81,85,86].

- Alterações pleurais relacionadas a sílica: nódulos silicóticos e fibrose focal podem ser encontrados na pleura visceral, formando na tomografia de tórax nódulos subpleurais semelhantes aos que ocorre na sarcoidose, ou com imagens semelhantes a placas pleurais. Derrame pleural e invaginações pleurais, dando origens a bandas parenquimatosas, também podem ser encontrados na tomografia de tórax, embora mais raros[80,87].
- Fibrose intersticial difusa: indivíduos expostos a sílica podem desenvolver um quadro de fibrose que acomete todo o pulmão, com poucos granulomas. Essas alterações são pouco compreendidas, mas parecem estar associadas à inalação de sílica em fundições e de terras diatomáceas aquecidas que dá origem à forma de sílica cristobalita, bem como a diferentes respostas entre os indivíduos[80,88]. Estudo realizado no Japão avaliando 243 pacientes com silicose e silicatose encontrou prevalência de 12% de imagens sugestivas de fibrose pulmonar idiopática[88].
- Doenças do colágeno: a inalação de poeira de sílica está associada ao aumento de risco de doenças do colágeno como a esclerodermia (síndrome de Erasmus), a artrite reumatoide (doença de Caplan) e o lúpus eritematoso sistêmico[89-91]. Podem se manifestar em indivíduos expostos, sem silicose, mas em sua maioria ocorre nos indivíduos com silicose. As hipóteses são de que a lesão seguida de macrófagos alveolares acaba por estimular a formação de autoanticorpos, cuja regulação estaria alterada. Anticorpos contra caspase e Fas, envolvidos na apoptose de linfócitos T, foram detectados em pacientes com silicose[92]. Estudos sugerem que fumantes com silicose e com presença de autoanticorpos contra peptídeos citrulinados (ACPA) têm até sete vezes mais o risco de desenvolverem artrite reumatoide[93].
- Silicotuberculose: o risco de tuberculose está aumentado nos indivíduos expostos à sílica, variando de 1,1 a 4,0 nos expostos sem silicose e de 2,8 até 39 nos pacientes com silicose, com teste tuberculínico positivo (≥ 10 mm)[94]. A disfunção dos macrófagos pulmonares na silicose, com consequente incapacidade de limitar e resolver a infecção inicial, parece ser a causa de tal associação. O Ministério da Saúde recomenda profilaxia dos pacientes com silicose e com prova tuberculínica ≥ 10 mm, uma vez afastada a doença ativa. A primeira opção para profilaxia é a isoniazida por 6 meses. Em indivíduos com exposição à sílica por mais de 10 anos e sem silicose, com PPD ≥ 10 mm, também tem sido recomendada a profilaxia por 6 meses com isoniazida[94].

O diagnóstico de tuberculose pode ser difícil no paciente silicótico, particularmente nas formas avançadas. Deve sempre ser considerado quando há deterioração clínica e funcional inexplicada desses pacientes, e confirmado com a demonstração direta ou por cultura do bacilo no escarro, no lavado broncoalveolar ou em tecido. Muitas vezes a imagem, com presença de cavidade com paredes espessas auxilia no diagnóstico (Figura 22). Deve-se ter presente uma maior prevalência, nos pacientes com silicose, de infecções por micobatérias não tuberculosas, como o *M. Kansasii* e *M. avium*[80].

- Outras doenças relacionadas à exposição à sílica: a exposição à sílica está associada a risco aumentado para insuficiência renal crônica, vasculites, DPOC, câncer de pulmão e alguns estudos também sugerem associação com sarcoidose[81,86,89,95].

A silicose é a principal causa de óbitos por pneumoconiose no Brasil. Não existe tratamento para silicose, exceto transplante de pulmão para poucos pacientes por conta das dificuldades técnicas para cirurgia na maioria deles, sendo indispensável a implantação de medidas para evitar e controlar o uso da exposição à sílica. Os limites de tolerância vigentes no Brasil (80 $\mu g/m^3$ para exposição a quartzo puro por jornada de 44 h/semana), além de não observados, são elevados (o dobro do recomendado em outros países), não conferindo proteção para evitar a ocorrência de silicose. Uma análise conjunta de seis estudos de coorte realizados em diversos países revelou efeito dose-resposta associado à mortalidade, sem um limite de exposição seguro[97]. Para o trabalho em ambiente com concentração de sílica de 100 $\mu g/m^3$, próximo ao estabelecido pela norma brasileira, a estimativa do estudo[96] para a taxa de mortalidade foi de 1.300/100 mil e, para expostos a concentrações de 50 $\mu g/m^3$, de 600/100 mil expostos.

Asbestose e outras doenças relacionadas ao asbesto

A exposição ao asbesto ou amianto causa fibrose pulmonar (asbestose), doenças pleurais (placas, espessamento, derrame), atelectasisa redonda, câncer de pulmão, de laringe, de ovários, mesotelioma de pleura e de peritônio e doença pulmonar obstrutiva crônica[97-99].

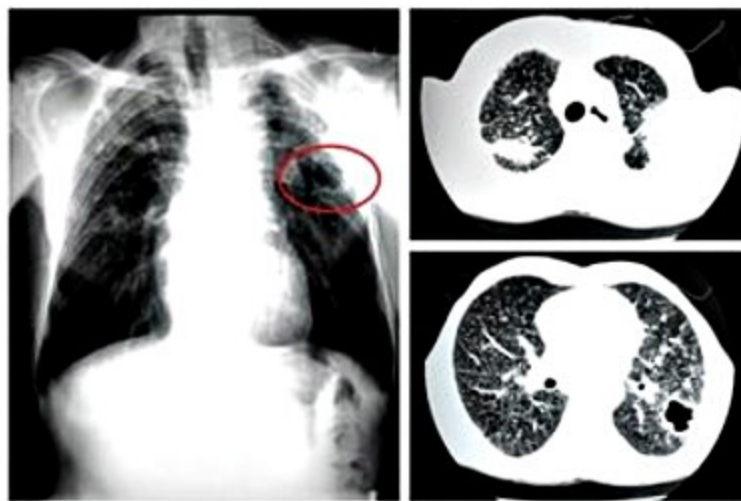



Figura 22. Radiografia e tomografia de tórax de pacientes com silicotuberculose (presença de massas em LLS, cavidades com paredes espessas).

Asbesto é o nome dado a uma família de silicatos fibrosos hidratados de magnésio, flexível, presente na natureza, conhecido há milhares de anos e muito empregado a partir da Revolução Industrial e principalmente no início do século passado. A fibra mais utilizada no mundo é a crisotila (mais de 95% do consumo)[100], extraída de rocha serpentina e, em menor proporção, as classificadas como anfibólios: crocidolita, amosita, antofilita e tremolita. Apesar de a produção mundial de asbesto ter se reduzido, eram 4,8 milhões de toneladas em 1977, ela ainda é elevada, 2,0 milhões de toneladas em 2012, sendo o Brasil o terceiro produtor mundial de asbesto, 300 mil toneladas/ano[101]. O uso do asbesto está proibido em dezenas de países. No Brasil apenas os anfibólios estão proibidos, por lei federal, existindo movimentos e decisões em estados e municípios proibindo o uso de qualquer tipo de fibra. Todos os tipos de fibras são considerados nocivos para o homem, com diversos estudos demonstrando que os anfibólios estão associados a maior risco para mesotelioma[76,102,103]. Embora a maioria dos estudos sugira que fibras mais longas e finas apresentam maior toxicidade[73,74,76], um estudo recém-publicado encontrou maior associação com a espessura menor ($< 0,25\ \mu m$) do que com o comprimento das fibras ($> 5\mu m$), para asbestose, enquanto para o câncer de pulmão tanto a espessura quanto o comprimento estiveram associados a maior risco[104].

Os principais usos de asbesto e risco de exposição ocorrem na indústria do fibrocimento, em tecelagens, mineração, autopeças, isolamento térmico, na indústria da construção civil e no comércio (Figura 23).

A Organização Mundial da Saúde estima em 125 milhões os trabalhadores expostos ao asbesto em todo mundo[99]. No Brasil estimativas sugerem cerca de 300.000 os expostos em atividades produtivas[105]. Globalmente, estimativas sugerem ocorrem anualmente 107 mil óbitos por doenças asbesto-relacionadas[99]. Nesse tópico serão relatadas as doenças asbesto-relacionadas não neoplásicas.

Asbestose

A fibrose pulmonar pelo asbesto foi denominada de asbestose por Cooke, em 1924, e passou a ter grande importância com o amplo e intenso uso do asbesto a partir do início do século XX[76]. É definida como a pneumonite e fibrose pulmonar intersticial causada pela inalação e acúmulo tecidual de fibras de asbesto[106]. O termo asbestose não é empregado para doenças ou alterações pleurais que podem ocorrer, concomitantemente ou não, nos expostos ao asbesto.

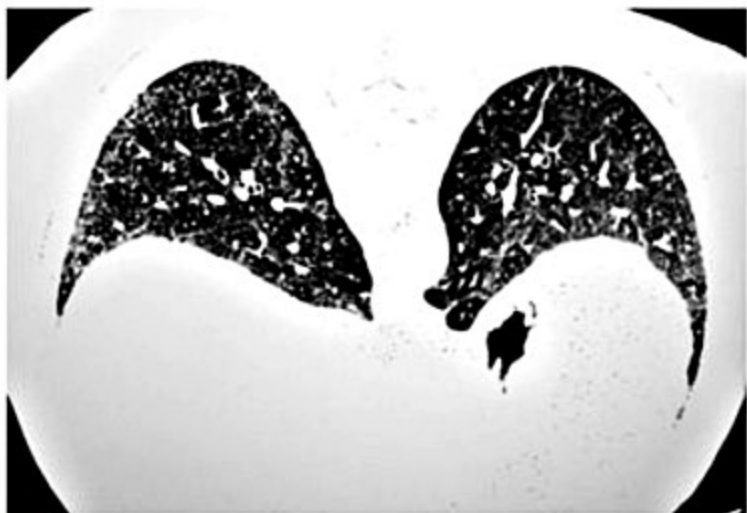
A asbestose é a terceira causa de óbito por pneumoconiose no mundo, com estimativas de 24.100 óbitos em 2013[78]. Dados sobre o Brasil revelaram 272 óbitos em 2010[79]. Um estudo que avaliou uma coorte de 828 trabalhadores de uma indústria de fibrocimento na região de São Paulo encontrou prevalência de asbestose de 8,9%[107]. A ocorrência, a gravidade e a precocidade da asbestose dependem da intensidade e da duração da exposição, com o período de latência sendo inversamente proporcional à intensidade de exposição[106,108]. Atualmente, com exposições menos intensas, a asbestose tem sido detectada após 15 anos de exposição, com variada gravidade[106,109]. A doença inicia-se com fibrose na parede dos bronquíolos respiratórios e evolui para fibrose comprometendo tanto o interstício axial (peribroncovascular) como o periférico (espessamento de septos interlobulares) levando à redução da complacência e dos volumes pulmonares[106,108]. A doença é comumente difusa, bilateral, inicia-se nos segmentos inferiores, dorsais e periféricos dos pulmões. Pode ocorrer com ou sem espessamento pleural associado (em cerca de 20% dos casos não são visualizadas alterações pleurais). As manifestações clínicas podem estar ausentes na fase inicial, evoluindo para dispneia progressiva aos esforços e com a progressão da doença apresentar tosse seca, estertores crepitantes bibasais e alterações da função pulmonar, que podem ser restritivos, mistos ou, menos frequentemente, inicia-se com obstrução isolada e diminuição da capacidade de difusão. Nas fases finais observa-se hipoxemia, baqueteamento digital e *cor pulmonale*, com o paciente evoluindo para óbito. Na radiografia de tórax são visualizadas opacidades irregulares ou reticulares nas bases pulmonares, com variada profusão, e a presença de áreas císticas. A TCAR de tórax é um exame que apresenta maior sensibilidade e especificidade[108] para o diagnóstico, sendo indicada para auxiliar nos casos iniciais ou com dúvida quanto à presença ou não de alterações e em indivíduos com enfisema. Nesses casos, recomenda-se o uso de tomografia com baixas doses, que apresenta boa acurácia no diagnóstico[110]. Na TCAR de tórax as alterações

A B C

Figura 23. A: Mineração. B: Fábrica de produtos de cimento-amianto. C: Pátio de pequeno comércio de materiais feitos de asbesto e cimento (caixas-d'água, telhas, caixas de descarga). Podem-se visualizar materiais quebrados, condição em que ocorre liberação das fibras e risco de doenças relacionadas ao asbesto.
Fonte: cortesia de Fernanda Giannasi (A e B) e de Hermano Albuquerque de Castro/Fiocruz (C).

mais frequentes são: opacidades em vidro fosco, espessamento irregular de septos interlobulares, linhas subpleurais, espessamento do interstício intralobular, bandas parenquimatosas e bronquiolectasias de tração[108,110,111] (Figuras 24 a 27). A asbestose avançada é de difícil distinção da fibrose pulmonar idiopática, embora a presença de placas pleurais (em 80% dos casos de asbestose), as linhas subpleurais, bandas parenquimatosas, pontilhado intralobular subpleural e perfusão em mosaico sejam mais prevalentes na asbestose[111].

As alterações patológicas visualizadas no exame histológico variam quanto ao grau de fibrose, podendo ser visualizados corpos de asbesto, formações na forma de halteres compostos pela fibra de asbesto com agregados de ferro e proteínas concentrados em suas extremidades. Esse achado facilita a diferenciação de outras fibroses. O não encontro de corpos de asbesto, que pode ocorrer em muitos casos e principalmente na exposição isolada a crisotila, não exclui o diagnóstico, devendo nesses casos ser realizada a pesquisa de fibras isoladas de asbesto por meio de difração de raio X, com uso de microscopia eletrônica de transmissão ou de varredura[76,106].

■ **Figura 24.** Radiografia de paciente com asbestose inicial, presença de opacidades irregulares/reticulares forma t/s e profusão 1/1, com predomínio em bases pulmonares.

■ **Figura 25.** TCAR-tórax do mesmo paciente da Figura 24. Presença de septos interlobulares espessados e tortuosos e áreas de vidro fosco (lobos inferiores).

■ **Figura 26.** Radiografia de paciente com asbestose em estágio avançado de fibrose. Opacidades com padrão irregular t/u e profusão 2/3, com predomínio em campos médios e inferiores.

■ **Figura 27.** TCAR-tórax do mesmo paciente da Figura 26. Presença de septos espessados, bandas parenquimatosas, áreas de vidro fosco e bronquiolectasias de tração (lobos inferiores).

Os critérios para o diagnóstico de asbestose variam entre os países, mas a maioria das instituições e autores[97,106,112-114] recomenda:

- Evidências de exposição ao asbesto: história de exposição ao asbesto com latência plausível; e/ou marcadores de exposição (p. ex., placas pleurais); e/ou encontro de corpos de asbesto (> 1 a 2 corpos/campo de tecido

amostrado; > 100 corpos por grama de tecido úmido ou encontro de fibras no tecido – método por microscopia de transmissão ou varredura, com dispersão de raio X, valor de referência varia entre laboratórios, não sendo disponível no Brasil) e/ou presença de > 1 corpo de asbesto/mL de lavado broncoalveolar[115,116].

- Evidências de alterações estruturais demonstradas por um dos métodos: imagem (radiografia de tórax ou TCAR de tórax) ou alterações histológicas.
- Ausência de outras causas de fibrose difusa – por exemplo, colagenosas, pneumonite por hipersensibilidade crônica.

Evidências de alteração funcional não são necessárias para o diagnóstico, mas fazem parte da avaliação dos expostos ao asbesto: sinais ou sintomas (estertores audíveis na ausculta pulmonar); e/ou alteração na função ventilatória (restrição, obstrução ou mista); e/ou redução da capacidade de difusão; e/ou inflamação (lavado broncoalveolar); e/ou alteração no teste de exercício cardiopulmonar. A TCAR de tórax só é recomendada quando houver dúvida diagnóstica no exame radiográfico.

Não há tratamento específico para asbestose, sendo a detecção precoce importante para recomendar a mudança de atividade, bem como reforçar a interrupção do tabagismo em fumantes. Indivíduos que tenham doença asbesto-relacionada ou exposição relevante ao asbesto devem ser informados quanto à possibilidade de progressão ou manifestação da doença, sua interação com tabagismo e o aumento de risco de câncer de pulmão e de mesotelioma.

Doenças pleurais não neoplásicas

As afecções ocupacionais que acometem a pleura são, em sua minoria, provocadas pela inalação de fibras de asbesto. A tuberculose e a silicose são doenças que podem se manifestar com alteração pleural, mas as alterações não se constituem em marcas características como no caso do asbesto. A exposição a fibras de asbesto ou amianto pode causar derrame pleural, espessamento pleural localizado da pleura parietal ou placas pleurais, espessamento difuso da pleura visceral e atelectasia redonda.

Derrame pleural

É um acometimento raro, com maior incidência nos primeiros 10 anos após iniciada a exposição[109]. Em sua maioria é assintomático, mas pode causar dor, tosse, dispneia e febre. Pode ser unilateral ou bilateral e recorrente, resolvendo espontaneamente em semanas ou meses. Em geral tem características de exsudato, e 30 a 50% dos casos apresentam eosinofilia e são hemorrágicos. Sempre deve ser puncionado para afastar neoplasia. Pacientes expostos ao asbesto com derrame pleural devem ser acompanhados durante 3 anos após o diagnóstico; caso não ocorra manifestação de malignidade (mesotelioma) o derrame pode ser considerado não maligno[106,109].

Placas pleurais

As placas pleurais são espessamentos circunscritos da pleura parietal e são as mais frequentes alterações associadas ao asbesto, chegando a estar presentes em até 80% de indivíduos expostos a elevada concentração após 40 anos de latência. Em sua maioria têm formato retangular ou trapezoidal, variando a espessura de milímetros a centímetros, sendo na maioria das vezes tão características que dispensa outra hipótese etiológica. Geralmente são bilaterais, mas em cerca de 25 a 35% dos pacientes podem ser unilaterais[106]. Sua ocorrência guarda melhor correlação com o tempo de latência do que com a carga de exposição, surgindo geralmente após 20 anos de latência, mesmo com curtos períodos de exposição, como meses[107,109]. Em uma coorte de 828 trabalhadores de indústria de cimento-amianto em São Paulo, foram detectadas, por tomografia de tórax, placas pleurais em 29,7% dos indivíduos[107].

A formação das placas provavelmente tem origem na migração das fibras de asbesto para a periferia do pulmão pelo interstício ou pela drenagem linfática, que, atingindo o espaço pleural, impactam os poros de Wang da pleura parietal, desencadeando processo inflamatório, seguido da deposição de material hialino, acelular. Placas pelo asbesto também podem ser encontradas no pericárdio[106,109,117]. Na radiografia de tórax são visualizadas nas paredes torácicas e em regiões diafragmáticas. A tomografia de tórax com janela intermediária, para avaliação pleural, é um exame mais sensível e específico do que a radiografia (Figuras 28 a 30).

As placas podem ser visualizadas em quaisquer áreas da superfície pleural, mas são mais raras nas regiões superiores[106]. São formadas por material acelular, ou com raros fibroblastos, avascular e apresentam calcificação com frequência. Não são visualizados corpos de asbesto nelas. Estudos epidemiológicos sugerem que indivíduos

Figura 28. Radiografia de tórax: podem ser visualizadas opacidades, com áreas calcificadas, no plano frontal, que correspondem a placas pleurais em paredes anteriores e/ou posteriores dos hemitórax.

■ **Figura 29.** Radiografia de tórax evidenciando presença de opacidades evidenciando alargamento da margem das paredes laterais dos hemitórax, que correspondem a placas pleurais. Presença de placa calcificada na cúpula diafragmática direita.

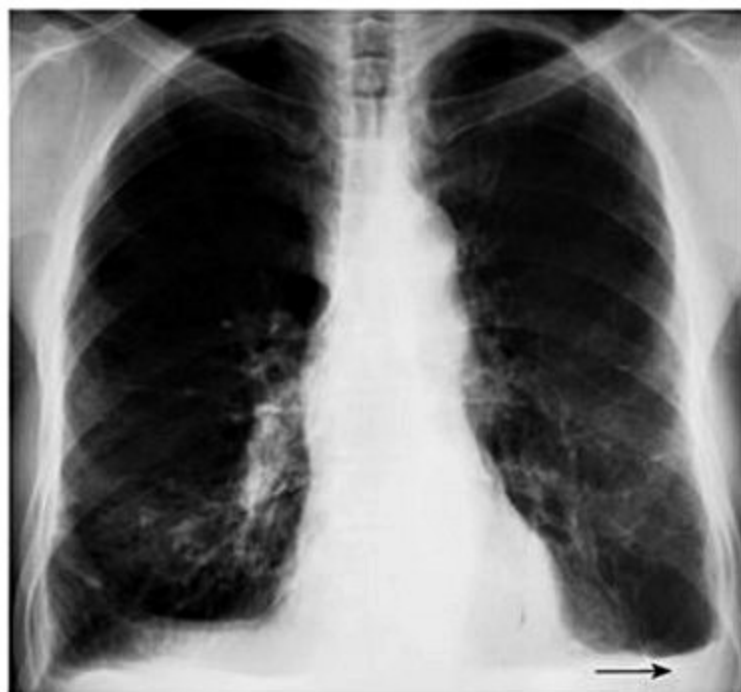
■ **Figura 30.** TCAR-tórax evidenciando presença de diversas placas pleurais, com calcificações, em ambos os hemitórax.

com placas pleurais apresentam discreto distúrbio ventilatório restritivo e dispneia, com relação aos que não apresentam[107]. As placas pleurais são marcadores de exposição ao asbesto. Indivíduos com presença de placas têm maiores riscos de desenvolverem mesotelioma e câncer de pulmão, comparados com indivíduos expostos de forma semelhante e sem placas, não pela transformação maligna delas, mas pela provável maior inalação e retenção de fibras. Também são indicadores de risco para manifestação de futura asbestose, mesmo com o indivíduo estando afastado da exposição[106].

Espessamento pleural difuso

Pode ser uni ou bilateral e não é uma marca característica da exposição ao asbesto, mas encontra-se presente em cerca 10 e 20% dos indivíduos cronicamente expostos[106] (Figura 31). Envolve a pleura visceral ou ambos os folhetos e com frequência as regiões subpleurais da periferia dos pulmões. Ocorre com mais frequência entre 10 e 15 após iniciada a exposição e sua causa é atribuída como sequela de derrame pleural[109]. Na radiografia de tórax, o diagnóstico preconizado pela Organização Internacional do Trabalho (OIT/2011)[112] define espessamento difuso pelo encontro de obliteração do ângulo costofrênico, com espessamento contíguo de pelo menos o terço inferior da parede torácica. Na tomografia de tórax, autores definem o acometimento como o espessamento com mais de 5 cm de extensão anteroposterior, mais de 8 cm de extensão craniocaudal e mais de 3 mm de espessura[118]. Das alterações pleurais é a que está mais associada à alteração funcional, podendo apresentar distúrbio restritivo com diminuição da expansibilidade pulmonar. O espessamento difuso pode comprometer mais a função pulmonar do que a placa, duplicando ou triplicando a redução anual de CVF, podendo levar a importantes quadros restritivos, a depender da sua extensão. Na TCAR de tórax podem ser visualizados, contiguamente ao espessamento, alterações do parênquima adjacente como bandas parenquimatosas e imagens em pés de galinha[106], que podem dificultar o diagnóstico de possível asbestose associada.

Atelectasia redonda

A exposição ao asbesto também está associada a ocorrência de atelectasia redonda (Figuras 32 e 33), que muitas vezes se apresenta como uma imagem nodular, sendo necessária sua diferenciação com doença maligna. Afec-

■ **Figura 31.** Radiografia de tórax evidenciando obliteração dos recessos costofrênicos (*seta*), que corresponde a espessamento da pleura visceral e, quando se eleva em contiguidade com a parede lateral, forma o denominado espessamento pleural difuso.

ção não infrequente, a hipótese é de que tenha origem a partir de derrame pleural que, durante a reabsorção, acaba por torcer e enrolar pedaço do pulmão simulando um nódulo, com imagens de opacidades relacionadas aos vasos pulmonares simulando muitas vezes a causa de um cometa.

Pneumoconiose por carvão e grafite

Apesar de novas formas de produção de energia e de a queima de carvão emitir elevados níveis de poluentes, ele ainda é amplamente empregado em todo o mundo, tendo sido observada tendência a elevação de doenças em decorrência do aumento da produção e uso[119,120]. Existem dois tipos de carvão, o de origem mineral, formado por um complexo de minerais, rico em carbono, formado a partir de vegetal coberto por rocha sedimentar, que após milhões de anos se converte em carvão e o de origem vegetal produzido a partir da queima de madeira em fornos a 500 a 600°C, sendo o Brasil o maior produtor mundial deste último tipo, com 80% da sua produção destinada a produção de ferro gusa, ligas de ferro e aço. O carvão mineral apresenta-se com variados tipos: lignita, betuminoso e antracita, sendo a antracita a forma geológica mais antiga, mais pura e de melhor qualidade. O Brasil importa a maior parte do carvão mineral consumido, tendo seus principais usos na: siderurgia, geração de gás e energia (termoelétricas) e indústria química. A mineração de carvão pode ser de superfície ou subterrânea, encontrando nesse ambiente o maior risco de doença. O trabalho na mineração de carvão está associado à ocorrência de amplo espectro de doenças – pneumoconiose por carvão, silicose (a contaminação do carvão por sílica é frequente), pneumoconiose por poeira mista, fibrose pulmonar difusa relacionada à poeira (que pode ser indistinguível da fibrose pulmonar idiopática) e DPOC[120].

A grafite, que tem o Brasil como o terceiro produtor mundial, é constituído de carbono em sua forma cristalina, sendo obtido pela extração em minas subterrâneas ou pela queima do coque do petróleo. Seus principais usos são na fabricação de eletrodos para uso em fundições e indústria metalúrgica, lápis, pintura, pilhas secas e, finamente moída, como lubrificante (Figuras 34 a 36).

A exposição à poeira de carvão e de grafite pode causar pneumoconiose na sua forma simples ou complicada, DPOC, doença de Caplan e fibrose pulmonar difusa[81,120,121]. Atualmente, é a segunda causa de óbitos por pneumoconiose no mundo, com estimados 25,2 mil óbitos em 2013[78]. No Brasil, a incidência é baixa, pela menor mineração de carvão, concentrada na região Sul do país. Dados revelam a ocorrência de 170 óbitos por pneumoconiose por carvão, no Brasil, no anos de 2010[79].

O espectro da pneumoconiose por carvão mineral é muito variado. Inicialmente o acúmulo de carvão dá origem a máculas (aglomerado de carvão e macrófagos), medindo de 1 a 6 mm de diâmetro e com formato irregular, localizadas ao redor de bronquíolos respiratórios, acompanhadas de reticulina e discreta quantidade de colágeno. Predomina nos lobos superiores dos pulmões, podendo ser encontrado enfisema focal. Com o aumento da exposição ocorre a formação de lesões nodulares, medindo entre 8 e 20 mm de diâmetro, localizados nas bifurcações dos bronquíolos respiratórios. Contém grande quantidade de macrófagos com partículas de carvão no interior e aumento de fibras de colágeno imaturo e reticulina, adquirindo forma irregular ou estrelada. A depender da carga inalada, o quadro pode evoluir para a conhecida forma de fibrose maciça progressiva (FMP) ou forma complicada, com massas de fibrose com mais de 1 cm de diâmetro, sendo frequente a ocorrência de necrose central e a presença

Figura 32. Radiografia de tórax evidenciando presença de opacidade em base esquerda, com redução volumétrica do campo pulmonar, correspondendo a atelectasia redonda, no caso em paciente exposto ao asbesto.

Figura 33. TCAR-tórax evidenciando opacidade nodular, que faz contato com área pleural e hilo pulmonar, correspondendo a atelectasia redonda em paciente exposto ao asbesto.

Figura 34. A: trabalhador em mina de carvão subterrânea. B: Em operação de corte de peças metálicas com eletrodo de grafite (durante operação são liberados microfragmentos de grafite que podem ser inalados).

de cristais de colesterol. Em indivíduos que trabalham com eletrodos de grafite podem ser encontrados corpos de grafite na biópsia ou lavado alveolar, de fácil distinção dos corpos ferruginosos do asbesto[81].

Embora distinta do ponto de vista histopatológico, radiologicamente a pneumoconiose por carvão ou grafite assemelha-se, em sua maioria, à silicose: padrão nodular na radiografia do tórax, predominando nos dois terços superiores, poupando os seios costofrênicos, e é bilateral. Na TCAR de tórax visualizam-se micronódulos centrolobulares e justapleurais, dificilmente distinguíveis dos da silicose, embora menos definidos e calcificados (Figuras 37 a 39). Os linfonodos calcificados em casca de ovo são infrequentes[122]. Menos comum, mas não rara, é a ocorrência de opacidades difusamente distribuídas, sem predomínio em campos superiores e a presença de opacidades irregulares, indistinguíveis da fibrose idiopática[119,120]. Estudo realizado em mineiros nos EUA revelou predomínio de opacidades reticulares e em zonas inferiores em mais de um terço dos casos[119,120].

As manifestações clínicas são pobres na fase de mácula e evoluem com dispneia e distúrbio obstrutivo com a progressão da doença, e na forma de FMP associa-se distúrbio restritivo, hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*, pneumotórax, infecções respiratórias de repetição e arritmia cardíaca[81,119]. A poeira de carvão está associada à maior prevalência de DPOC, com presença de bronquite crônica e principalmente de enfisema, mesmo sem a presença de alterações de imagem sugestivas de pneumoconoses[119].

Não existem evidências suficientes para associar a exposição à poeira de carvão e atividade em minas de carvão com aumento de câncer de pulmão nem com risco aumentado para tuberculose, exceto se houver exposição concomitante à sílica[119,120].

Síndrome de Caplan: descrita em mineiros de carvão em 1953, pode se manifestar em indivíduos expostos, com ou sem pneumoconiose[123]. A artrite reumatoide pode preceder ou suceder o quadro, mas desde o início encontra-se a presença de fator reumatoide circulante. Aparece subitamente, com múltiplos nódulos pulmonares bem definidos, com distribuição randômica, predominando na periferia, medindo de 0,5 a 5 cm de diâmetro, e na visualização direta têm cor amarelada. É necessário o diagnóstico diferencial com tuberculose e outras doenças granulomatosas[124].

A ocorrência de pneumoconiose em expostos a carvão vegetal, em carvoarias, churrascarias e na fabricação

Figura 35. A: Eletrodos de grafite usados em recuperação. B: Eletrodos de grafite recuperados.

Figura 36. A: Trabalhador na moagem de resíduos dos eletrodos de grafite com máscara. B: Trabalhador na moagem de resíduos dos eletrodos. Evidências da ineficiência do uso de máscaras.

Figura 37. Radiografia de tórax de trabalhador de mina de carvão, não fumante. Presença de pequenas opacidades e áreas de coalescências formando massas em regiões superiores dos hemitórax.

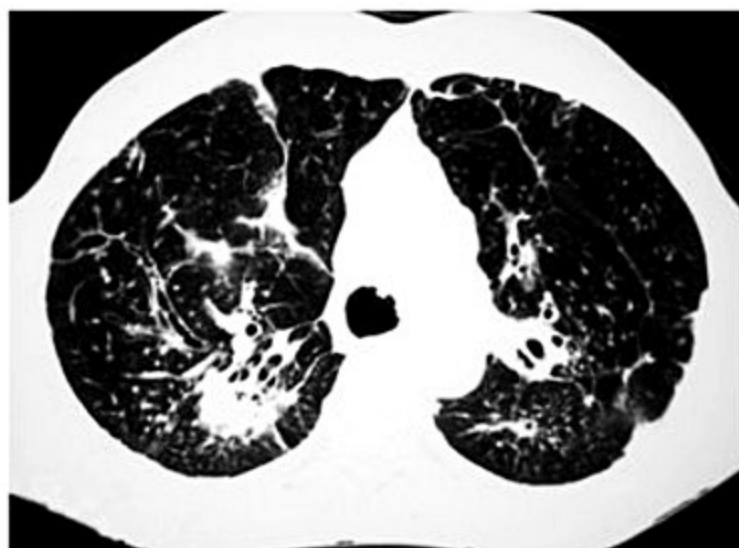



Figura 38. TCAR-tórax de trabalhador exposto a poeira de carvão: presença de micronódulos, de nódulos subpleurais e de grande opacidade (massa) em LSD.

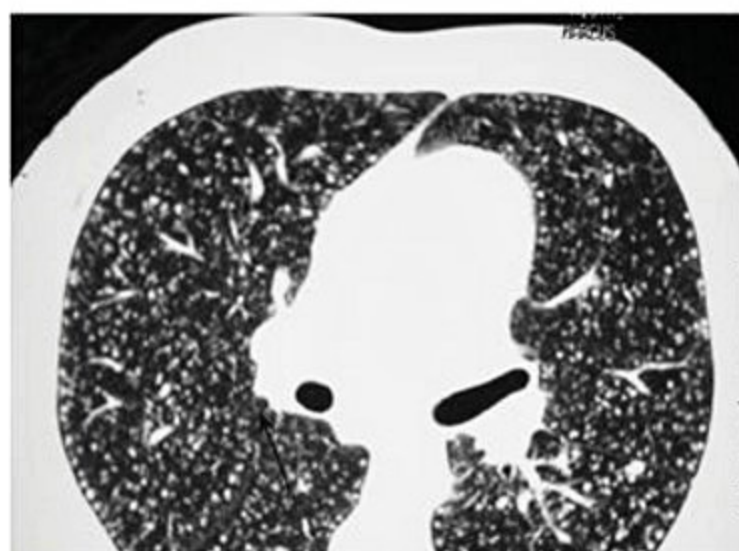



Figura 39. TCAR-tórax de trabalhador exposto a poeira de grafite: presença de micronódulos bem e mal definidos, com imagem de reforço bronquiolar, distribuídos difusamente.

de carvão ativado tem sido descrita, mas é pouco frequente[125].

Fisiopatologia da silicose, asbestose e pneumoconiose por carvão

Os mecanismos implicados no desenvolvimento das pneumoconioses apresentam variações conforme o tipo do agente envolvido, e as mais frequentes (silicose, asbestose por carvão ou grafite) têm uma base comum. Decorrem de uma inflamação crônica, com alveolite, passagem de partículas para o interstício, instalação de inflamação, produção e deposição de colágeno, dando origem à fibrose pulmonar[74,81,82,119].

A fração respirável (< 4 μm) das partículas inaláveis (< 10 μm) se depositam nos bronquíolos terminais, respiratórios e região alveolar. Uma parte é eliminada diretamente pelo movimento mucociliar ascendente, outra é fagocitada por macrófagos alveolares que, se sobrevive-

rem, deslocam-se para os linfonodos ou são eliminados do pulmão por meio do movimento mucociliar ascendente. As partículas não eliminadas passam para o interstício participando da patogênese da doença. Se a exposição for intensa ou se perpetuar-se, tem início ao processo que irá levar à lesão pulmonar, em seus diferentes graus[80,126].

As partículas de sílica em contato com a camada de revestimento superficial bronquíolo-alveolar são fagocitadas pelos macrófagos por meio de receptores de membrana (Scavenger r); com envolvimento da enzima NADPH-oxidase (forma reduzida do dinucleotídeo fosfato de nicotinamida e adenosina) induzem à formação de espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, que alteram a permeabilidade dos lisosomas, liberando enzimas, como a catepsina B, que irão ativar o sistema inflamasoma NALP3 (criopirina) envolvido na ativação da caspase-1 e responsável pela ativação de pró-citocinas IL-1 e IL-18 existentes no interior das células, que participam da cascata inflamatória, promovendo e perpetuando o estímulo à produção medular, além da atração para o pulmão de monócitos/macrófagos, neutrófilos e linfócitos, amplificando, assim, a reação inflamatória alveolar[127-129]. A produção de pró-citocinas inflamatórias também é estimulada pela ação da sílica, atraindo células dendríticas ao local, que, com moléculas lipopolissacarídeos, ativam o receptor de membrana TLR, além dos sistemas sinalizadores formados pela proteína quinase ativadora de mitose (MAPK) e do receptor do fator de crescimento epidermal (EGFr)[74,82,130]. Quando os mecanismos de defesa antioxidantes são superados pela contínua exposição instala-se e progride a inflamação, tem início a lesão tecidual, com a destruição de células epiteliais tipo I, proliferação de células epiteliais tipo II e de fibroblastos, além da produção de colágeno e consequente fibrose (Figura 40)[74,82,126,131-133]. Estudos recentes sugerem que as células epiteliais do pulmão, por mecanismos semelhantes, que envolvem a ativação da proteína NALP 3, também têm participação na perpetuação da inflamação e na proliferação de fibroblastos[128,134]. As partículas não eliminadas passam para o interstício, no qual o processo se perpetua com produção de colágeno e a formação de granulomas, que irão levar à lesão pulmonar típica da silicose, em seus diferentes graus[80,81,132,133].

Partículas de sílica recém-fraturadas e com formato irregular, como acontece nas operações de jateamento de areia, explosões em minas e perfuração de poços, são mais tóxicas. A hipótese é de que os radicais silanóis (SiOH), presentes na superfície das partículas ficam mais expostos e abundantes na sílica recém-fraturada, formam pontes de hidrogênio com o oxigênio e o nitrogênio das membranas celulares, levando à lesão delas. A sílica cristalina também tem propriedade piezoeléctrica, ou seja, de formar cargas opostas em superfícies opostas, mecanismos que alguns pesquisadores sugerem contribuir para aumentar a geração de radicais livres[74,86,132,135].

Figura 40. Possíveis mecanismos envolvidos na fisiopatologia das doenças associadas à exposição a sílica, asbesto e carvão[73,81,82,131,132]. Radicais oxidantes geradas pelo contato com a camada de revestimento epitelial, e geradas pelas partículas fagocitadas/internalizadas, pela ação da NADPH oxidase, produzem ERO, desestabilizam lisossomas, que ativam a inflamassoma NALP3, responsável pela ativação da Caspase-1, que, por sua vez, ativa as citocinas inflamatórias, produzidas pela transcrição de genes (*c-fos*, *c-junc*) estimulados pelos fatores de transcrição nuclear. Por outro lado, a ativação de vias mitocondriais e a ação direta tóxica das partículas podem induzir proliferação celular e apoptose. Em decorrência da apoptose, as partículas fagocitadas são liberadas e refagocitadas, perpetuando a inflamação.
MAPK: proteína quinase de mitose ativada; NF-κB, AP-1, NFAT: fatores de transcrição nuclear; IL-1 β, IL-6, IL-8, IL-18: interleucinas 1 beta, 6 e 8; TNF-α: fator de necrose tumoral alfa; PDGF: fator de crescimento derivado de plaquetas, INF-γ: interferon gama; Li: lisossoma; ERO: espécie reativa de oxigênio; ERN: espécie reativa de nitrogênio; NALP3: inflamassoma criopirina.

Pneumoconiose por poeiras mistas (PPM)

Frequentemente os trabalhadores são expostos a poeiras de diferentes tipos, que podem levar à ocorrência de pneumoconioses com imagens atípicas e quadro clínico geralmente mais brando. Trabalhadores de cerâmicas, mineração de metais e de carvão, moagem de pedras e marmorearias, onde se expõem à sílica presente no granito e predominantemente a silicatos, como os presentes no mármore, são situações frequentes em nosso meio. A essa condição, exposição à mistura de sílica com silicatos (mica, caulim, talco, feldspato), e o encontro de lesões maculares ou de nódulos fibróticos por poeira mista (nódulos estrelados ou em cabeça de medusa)[80], com ou sem a presença de nódulo silicótico, e se presentes, nunca predominantes, dá-se o nome de pneumoconiose por poeira mista[136]. Essa definição difere de mais antigas em que o critério dependia do encontro de menos de 15 a 18% de concentração de sílica do total de poeira depositada nos pulmões[137,138]. Contrariamente à silicose, predominam as opacidades irregulares ou reticulares e os sintomas são

inespecíficos e de menor intensidade se comparados com os da silicose. Como ocorre com o carvão e outras poeiras menos agressivas, a PPM pode se apresentar na forma de mácula, de lesões fibróticas por poeira mista e com nódulos silicóticos, e esta não é a lesão predominante. A lesão fibrótica por poeira mista é palpável, tem contornos irregulares, forma estrelada, com grau de colagenização inferior ao encontrado no nódulo silicótico, podendo ser acompanhada de enfisema centrolobular.

Na radiografia de tórax podem ser visualizadas opacidades regulares e irregulares, muitas vezes com predomínio das últimas (Figura 41), sendo variável o encontro de grandes opacidades. A função pulmonar pode ser normal e apresentar distúrbio obstrutivo ou misto[136].

No caso de a PPM estar presente com outra pneumoconiose, como asbestose, o diagnóstico deve ser de pneumoconiose mista[136].

Silicatoses

Silicatos são minerais formados por sílica (SiO_2) e cátions como magnésio, alumínio e ferro. Podem ser fibrosos, como é o caso do asbesto e algumas variedades de talco, ou em sua maioria não fibrosos como a maioria das formas de talco (silicato de magnésio), mica (silicato hidratado de alumínio), vermiculita (silicato de magnésio e alumínio), caulim (silicato de alumínio) e feldspato. São constituintes do solo da terra, presentes na maioria das rochas e usados em grande número de processos industriais – papel, plásticos, cerâmica, borracha, alimentação, cosmética, farmacêutica e artesanal. Os silicatos apresentam melhor birrefringência à luz polarizada, sendo mais facilmente visualizados do que a sílica, que tem fraca birrefringência, menor ou próxima do que a do colágeno[80]. Pneumoconiose pura por silicato é incomum, mas pode ocorrer como a talcose e a caulinose.

Figura 41. Radiografia de tórax posteroanterior de trabalhador com PPM mostrando opacidades reticulares e micronodulares relativamente difusas em ambos os campos pulmonares, predominando nos campos médios.

O quadro clínico é brando, raramente evoluindo para fibrose maciça[5,80,86]. As alterações de imagens se apresentam como opacidades regulares ou mistas, com predomínio em regiões superiores ou médias do pulmão, que podem coalescer e formar grandes opacidades, presença de linfonodomegalia, e no caso do talco frequentemente encontram-se áreas de enfisema associadas[122]. O encontro de placas pleurais em trabalhadores que manipulam talco deve remeter à exposição ao asbesto, fibra que pode contaminar com frequência o talco, a exemplo do que ocorre com a pedra sabão.

Pneumopatias por metais

A exposição a metais pode causar diversas doenças respiratórias, como asma, rinosinusite, bronquite aguda e crônica, pneumonite aguda, câncer de pulmão, pneumonia em organização, fibrose intersticial e proteinose alveolar (alumínio, índio)[139].

A inalação de metais como o alumínio, cádmio, cobre, carbeto de silício ou *carborundum*, berílio e cobalto ou metal duro (liga cobalto-tungstênio), zircônio, titânio e sulfato de cobre podem produzir fibrose pulmonar, em sua maioria que se apresentam nas fases iniciais com padrão ganulomatoso[139,140]. As doenças intersticiais induzidas por metais nem sempre recebem a denominação de pneumoconioses, termo mais apropriado, pela definição tradicional, às doenças decorrentes da exposição a poeiras, pois muitas vezes o metal é inalado na forma de fumos ou partículas de sais. Entretanto, para fins práticos, essa discussão não tem relevância. As exposições a bário, estanho ou ferro podem causar alterações pulmonares não fibrogênicas, chamadas de pneumoconioses "benignas" ou de depósito. São raros os casos de siderose ocupacional que evoluem com fibrose[139,140].

A seguir são abordadas doença crônica por Berílio (beriliose) e a pneumoconiose por metal duro, que embora raras, são as mais frequentes e importantes das relacionadas à inalação de metais.

Beriliose ou doença crônica por berílio

Os primeiros casos de doenças associadas à exposição ao berílio (Be) ocorreram na década de 1940, inicialmente com quadros de intoxicação aguda e posteriormente com a prevalência de doença crônica[141].

O Be é um metal utilizado em aplicações que requerem leveza, alta resistência à fadiga, dureza, brilho e resistência ao calor. O risco de exposição ao Be pode ser encontrado na indústria de cerâmicas, aeroespacial, eletroeletrônica, informática, telecomunicações, nuclear, produtos dentários, fundições, reciclagens de materiais metálicos usados, indústria automotiva (*airbag*, ignição eletrônica, componentes elétricos) e no passado em lâmpadas fluorescentes[139,141].

A exposição a altas concentrações de Be na forma de pó ou de fumos metálicos pode levar à síndrome de desconforto respiratório do adulto (SDRA), condição muito rara, e risco de desenvolvimento de câncer de pulmão. A doença, embora rara, mas mais comum, é a beriliose

crônica ou doença crônica por berílio (DCB), decorrente de exposições crônicas.

É muito diversa a sensibilização entre expostos, variando de 1 a 20%[139], provavelmente relacionada com as características genéticas dos indivíduos, envolvendo o sistema de reconhecimento de antígenos de histocompatibilidade maior classe II (MHC-II), com linfócitos CD4 desempenhando importante papel na origem da doença. Em indivíduos sensibilizados, o berílio inalado é apresentado às células CD4, por meio de receptores das células apresentadoras de antígenos que expressam moléculas MHC-II, tem início ativação e proliferação linfocitária com produção de citocinas (IL-2, IFN-gama e TNF-alfa) que induzem ao acúmulo, ativação e agregação de macrófagos dando origem à formação do granuloma e eventual fibrose[142]. Indivíduos com mutação genética que leva a substituição de glutamato na posição 71 ou posição 69 do HLA-DPbeta1, e os que apresentam este último variante tem até dez vezes mais risco de desenvolverem DCB[139,140]. Indivíduos sensibilizados por Be e que apresentam elevação dos níveis da enzima de conversão de angiotensina I para II desenvolvem a doença mais precocemente e formas mais graves[141].

A sensibilização pode ocorrer após semanas ou anos de exposição e a doença também se manifestar após meses ou anos depois de iniciada a exposição e mesmo com o afastamento dela. Em uma corte de indivíduos com história de exposição e sensibilizados, mas sem DCB, 31% desenvolveram a doença após 3,8 anos, sendo estimada uma taxa de progressão da doença de 6 a 8% ao ano. A elevação da porcentagem de linfócitos no LBA esteve associada a um maior risco de desenvolvimento da doença[142].

A DCB tem sido encontrada em expostos a níveis abaixo dos limites ambientais recomendados, de 2 $\mu g/m^3$, revelando não haver um limite de exposição seguro, embora baixas concentrações reduzam a incidência de sensibilizados e da doença[140,143]. Entretanto, estudo que avaliou dose-reposta à exposição revelou que concentrações ambientais de até 0,2 $\mu g/m^3$, dez vezes menor do que limites ambientais vigentes, poderia prevenir a sensibilização de trabalhadores e consequente a doença[144].

A DCB é uma doença granulomatosa sistêmica, que acomete linfonodos, pele e, principalmente, os pulmões, sendo morfologicamente indistinguível da sarcoidose. Histologicamente apresenta a formação de granuloma não caseoso, com infiltrado mononuclear e variado grau de fibrose intersticial. Os granulomas se localizam ao longo do interstício peribroncovascular, na submucosa brônquica e em nódulos linfáticos. Um estudo prospectivo envolvendo 84 pacientes com diagnóstico de sarcoidose demonstrou que 34 deles tinham DCB, comprovado por dados de história de exposição ocupacional e teste positivo de proliferação linfocitária ao Be[145].

As manifestações clínicas possíveis são tosse, fadiga, perda de peso, mialgia, artralgia, dispneia ao exercício, hipoxemia, *cor pulmonale* e óbito nos casos graves. Ao exame físico hepatomegalia, baqueteamento digital e estertores crepitantes podem ser encontrados na forma crônica avançada. A função pulmonar pode ser normal, apresentar distúrbio restritivo ou misto, com ou sem alteração da difusão de monóxido de carbono. As alterações na radiografia de tórax se caracterizam por opacidades micronodulares com predomínio nas regiões superiores. Adenomegalia e massas conglomeradas podem estar presentes, mas com menor frequência do que na sarcoidose e na silicose. Na TCAR de tórax os achados principais são: presença de micronódulos, tanto bem definidos como mal definidos, nódulos subpleurais, aumento de linfonodos hilares e mediastinais, opacidades em vidro fosco, espessamento de septos interlobulares e de paredes brônquicas. O aumento de linfonodos, tanto na radiografia como na tomografia de tórax, geralmente só é encontrado nos indivíduos que apresentam alteração do parênquima. Nas fases avançadas da doença, massas conglomeradas, faveolamento e distorção do parênquima podem ser encontrados. Estudo comparativo entre a radiografia e a TCAR de tórax revelou sensibilidade de 45 e 90%, respectivamente, com relação à biópsia de pulmão[146].

Hipercalcemia, calciúria, elevação do ácido úrico, da ECA e de enzimas hepáticas são possíveis achados laboratoriais inespecíficos. O diagnóstico é estabelecido pelos dados de história de exposição, dados de imagem de tórax, achado de granuloma não caseoso e/ou de infiltrado mononucleares na biópsia de pulmão (a recomendação é de transbrônquica por apresentar bom rendimento) e teste de proliferação linfocitária ao Be, no sangue ou no lavado broncoalveolar alterados[141]. O encontro de teste de proliferação linfocitária alterado/positivo (quando dois ou mais em seis índices de simulação no teste superam a faixa de variação normal) sem evidência de alterações pulmonares estabelece diagnóstico de sensibilização ao berílio[141]. A Sociedade Americana de Tórax, em recente publicação, recomenda para o diagnóstico: o encontro de dois testes de proliferação linfocitária alterados no sangue, ou um teste alterado positivo e outro *borderline* (quando apenas um em seis índices de simulação supera a faixa de variação normal), ou um teste alterado no lavado broncoalveolar, com evidência de granuloma pulmonar é suficiente para o estabelecimento do diagnóstico[141]. O aumento da relação CD4/CD8 no lavado broncoalveolar e de berílio no tecido pulmonar, que pode ser dosado por espectofotometria de absorção atômica, podem auxiliar no diagnóstico na impossibilidade do teste de proliferação linfocitária.

Indivíduos expostos a berílio devem trabalhar em ambientes com rigoroso controle e submetidos a monitoramento com teste de proliferação linfocitária. Os que forem sensíveis ao metal devem ser preferencialmente mudados de função e/ou trabalhar em ambientes com maior controle ambiental e uso complementar de proteção respiratória e para a derme[141]. A beriliose é uma das raras pneumonioses que podem ser tratadas com o afastamento da exposição e, nos casos não crônicos, com o emprego de prednisona, podendo ser empregados outros medicamentos poupadores de corticosteroides no caso de efeitos colaterais relevantes[141].

Pneumopatia por metal duro (PMD)

A pneumopatia ou pneumoconiose por metal duro ou cobalto é uma doença intersticial causada pela inalação de fumos ou partículas de metal duro ou de cobalto. O metal duro é uma liga formada por cerca de 80% de carbeto de tungstênio e cerca de 10 a 20% de cobalto formada por aquecimento a 1.500ºC. Outros metais (níquel, cromo, titânio) em pequenas quantidades, também podem fazer parte da liga. O metal duro é utilizado na indústria metalomecânica, em operações de usinagens de peças e em ferramentarias, em máquinas como tornos, fresas, plainas, furadeiras, politrizes e discos de corte. A finalidade é a realização de operações de corte, nivelamento e entalhes em peças metálicas, onde é necessário o emprego de uma ferramenta com alta dureza e resistente ao calor. Essas operações, muitas vezes, empregam óleos minerais, conhecidos como óleos de corte e óleos solúveis, que têm como finalidade resfriar o processo de fricção e facilitar a operação. Nesses processos são liberadas finas partículas metálicas de 1 a 2 μm, suspensas em gases e névoas líquidas liberadas pelo aquecimento dos óleos, podendo ser inaladas pelo trabalhador e levar à doença[147]. Uma das principais e mais características exposições ocorrem com os trabalhadores afiadores de ferramenta, que usam esmeris diamantados, com presença de cobalto, para afiar ferramentas industriais que contêm partes de metal duro (Figura 42).

Estudos experimentais sugerem ser o cobalto o principal agente indutor de doenças, que varia desde asma e bronquite a pneumonite por hipersensibilidade ou alveolite e fibrose com presença de células gigantes nos bronquíolos terminais, respiratórios e espaços alveolares, achado conhecido como pneumonite por células gigantes (PCG) ou pneumoconiose/pneumopatia por metal duro (PMD), sendo altamente sugestivo de exposição ao cobalto[86,147]. Outros autores sugerem que a PCG ou PMD só ocorre quando o cobalto está associado ao carbeto de tungstênio[148].

A fisiopatologia da doença não está bem estabelecida, havendo indícios de envolvimento de resposta imunológica celular e de efeito tóxico direto do metal induzindo a produção de espécies reativas de oxigênio[140]. O quadro clínico pode ser subagudo com irritação de VAS, febre, tosse, perda de peso e dispneia ao exercício, podendo evoluir para insuficiência respiratória, com distúrbio ventilatório restritivo ou misto, redução da capacidade de difusão e fibrose pulmonar difusa. Pode haver progressão da doença, mesmo com afastamento da exposição, especialmente se a fibrose já estiver instalada[140].

Na radiografia visualizam-se opacidades reticulonodulares que atingem todos os campos pulmonares e eventualmente linfoadenomegalia. Na TCAR de tórax (Figura 43) as imagens são variáveis, podendo apresentar desde imagens características de pneumonia por hipersensibilidade, achados semelhantes aos da sarcoidose ou de pneumonia intersticial não específica e mais raramente de pneumonia intersticial usual (UIP), com espessamento do interstício axial, aumentos dos espaços aéreos, linhas subpleurais, gânglios mediastinais e hilares aumentados e opacidades em vidro despolido, com bronquiolectasias e faveolamento nas fases finais[147].

O diagnóstico é estabelecido pela história de exposição, embora esta possa não ser característica, pois muitos trabalhadores não lembram de aspectos do passado distante; pelas alterações de imagem e os achados patológicos no lavado broncoalveolar (LBA) ou na biópsia de pulmão. A presença de aumento de linfócitos e especificamente de células gigantes no LBA, em pacientes com história de exposição e alterações de imagens, é suficiente para o diagnóstico. Quando o LBA é inconclusivo é necessário biópsia pulmonar podendo ser encontradas tanto a presença de infiltração linfocitária e de células gigantes nos espaços aéreos, como sinais de inflamação peribronquiolar sugestivos de pneumonia por hipersensibilidade (Figura 44). O encontro das células gigantes estabelece o diagnóstico de pneumonia por células gigantes (PCG) induzida pelo cobalto ou pela liga de metal duro. Quando não são achadas as células gigantes o diagnóstico é de pneumopatia por metal duro, embora nesses casos há que se avaliar a possibilidade de pneumonia por hipersensibilidade por agentes presentes nos óleos empregados em muitos dos processos. Estudo que avaliou 100 casos de pneumopatia por metal duro encontrou a presença de PCG em 59 deles, mas a presença de cobalto ou tungstênio no tecido foi encontrada nos 51 restantes, nos quais as alterações histopatológicas eram sugestivas de pneumonia por hipersensibilidade[149].

O tratamento requer afastamento definitivo da exposição e, nos casos sintomáticos e/ou com declínio da função pulmonar, o emprego de corticosteroide sistêmico e eventualmente agentes poupadores de corticosteroides,

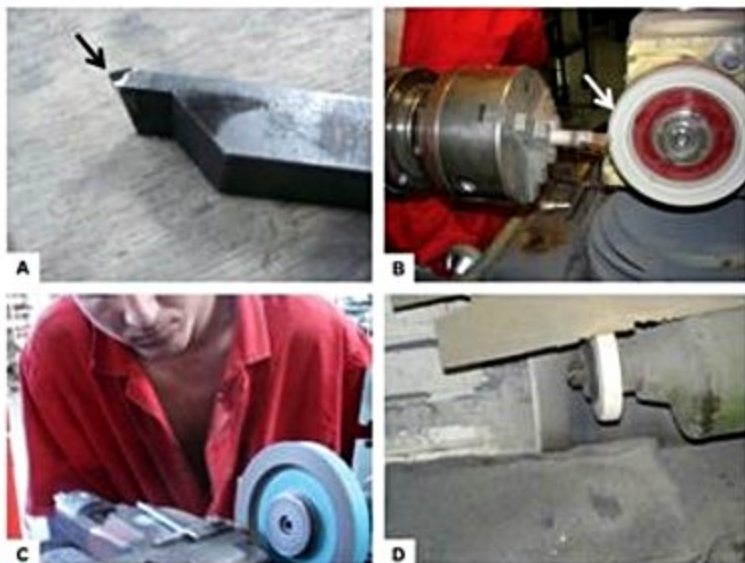



Figura 42. Processo de afiação de ferramentas de torno e fresa. A: Pastilha de vídia (liga de metal duro) soldada na ponta de ferramenta de torno (seta). B: Ferramenta com a ponta de vídia fixada para ser afiada por esmeril/rebolo diamantado (seta). C: Afiador de ferramenta na postura habitual para controlar o processo de afiação mostrando a proximidade da zona de respiração com a fonte emissora de partículas rica em cobalto e tungstênio. D: Presença de grande quantidade de partículas desprendidas no processo depositadas na bancada de trabalho. Fonte: imagens cedidas por Eduardo Mello De Capitani.

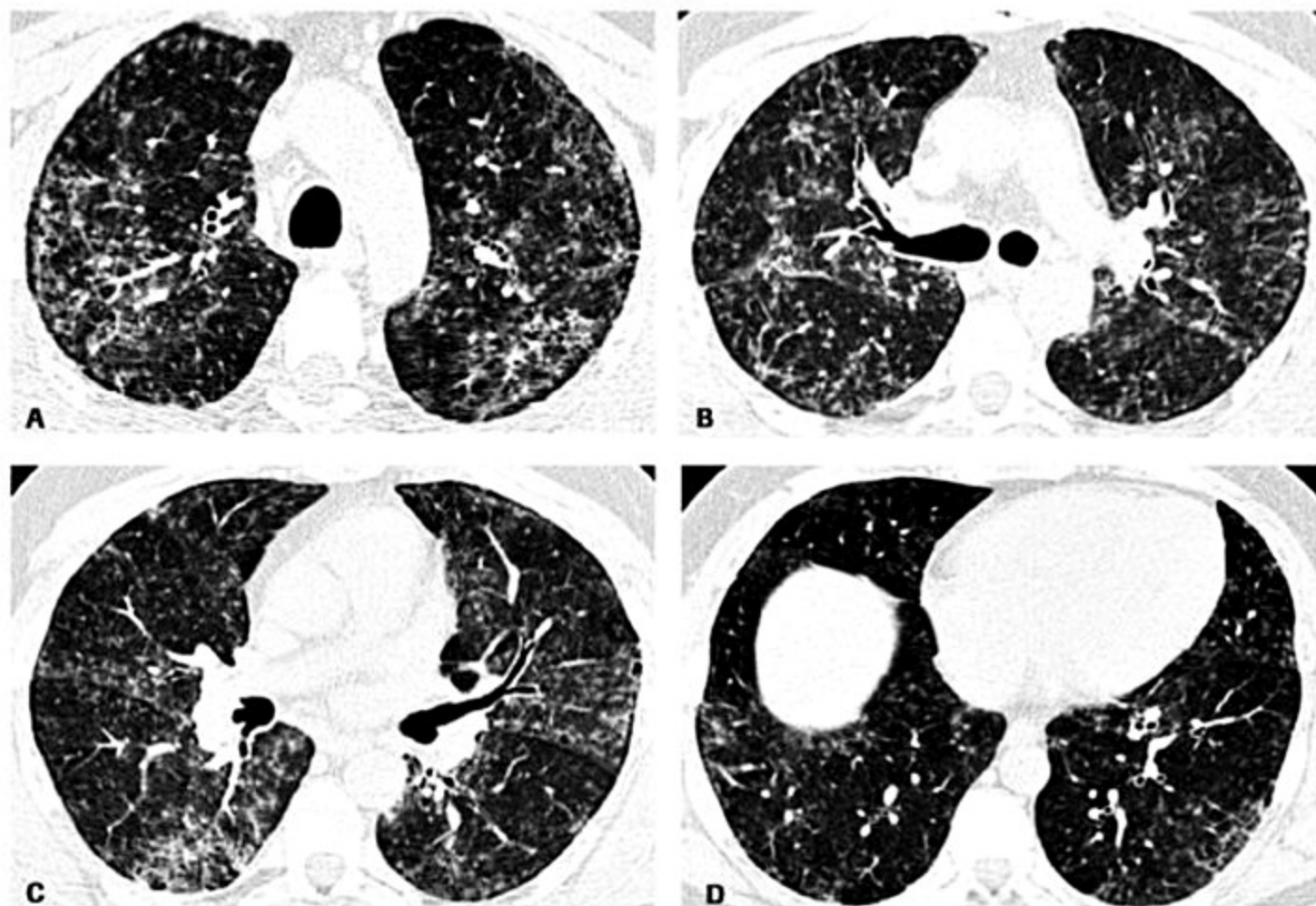



Figura 43. Pneumopatia intersticial por metal duro. Imagens de TCAR-tórax obtidas em plano aórtico (A), carina (B), bifurcação do brônquio intermédio (C) e das bases pulmonares (D) demonstrando múltiplos pequenos nódulos centrolobulares mal definidos e opacidades em vidro fosco comprometendo os dois pulmões, com discreto predomínio nos campos médios e superiores, onde existem áreas de confluências das alterações e imagens císticas subpleurais.

como azatioprina, no caso de efeitos colaterais relevantes. A depender da precocidade do afastamento e tratamento o quadro clínico funcional do paciente pode variar, desde remissão completa dos sintomas e normalização da função pulmonar, ou remissão dos sintomas até mesmo ao exercício moderado, com persistência de restrição ventilatória, ou progredir com dispneia e distúrbio funcional, levando o paciente a óbito por insuficiência respiratória e/ou complicações cardiovasculares decorrentes[147].

Critérios para o diagnóstico das pneumoconioses

A história de exposição a poeiras ou fumos metálicos, com o detalhamento sobre o tipo de partículas, o tempo de exposição, a jornada de trabalho e informações sobre concentrações ambientais, quantitativas ou mesmo qualitativas (roupas, cabelo e barba sujas) são as mais relevantes, embora nem sempre fáceis de serem levantadas.

O tempo de aparecimento da doença varia conforme o tipo de poeira, da carga inalada e depositada nos pulmões, podendo ocorrer em meses a poucos anos, como no caso dos trabalhadores com jatos de areia e perfuradores de poços, até 20 anos ou mais nos expostos a carvão, sílica, talco ou asbesto em baixas concentrações.

A radiografia de tórax é o exame recomendado e, na maioria dos casos, suficiente para, junto com a história ocupacional, permitir a conclusão do diagnóstico. Cada doença tem sua apresentação mais típica conforme antes descrito e resumido no Quadro 6. Recomenda-se o emprego da classificação radiológica para pneumoconiose padronizada pela Organização Internacional do Trabalho[112] para a leitura e classificação de radiografias de indivíduos com exposição a poeiras (Tabela 1). A classificação da OIT, além de recomendações técnicas para a realização do exame e de critérios para aceitação de uma radiografia, define as alterações radiográficas em pequenas opacidades regulares (identificadas pelas letras p, q, r), pequenas opacidades irregulares (identificadas pelas letras s, t, u), de acordo com seu predomínio, e a presença de grandes opacidades tipos A (quando a soma das opacidades com mais de 1 cm, não supera 5 cm), B (quando a soma das opacidades maiores do que 1 cm é maior do que 5 cm, mas não ultrapassa o terço superior do hemitórax direito) e tipo C quando ultrapassa esse limite. Ela também estabelece classificação para alterações pleurais e uma relação de 30 símbolos para o registro de outras alterações, como o aumento da área cardíaca, atelectasia, entre outros. A leitura das pequenas opacidades é sempre dada por duas letras, representando a forma dos símbolos (p. ex., p/q; s/t, vindo em primeiro a forma predominante) e dois números (p. ex., 0/1; 3/2), representando a profusão das opacidades.

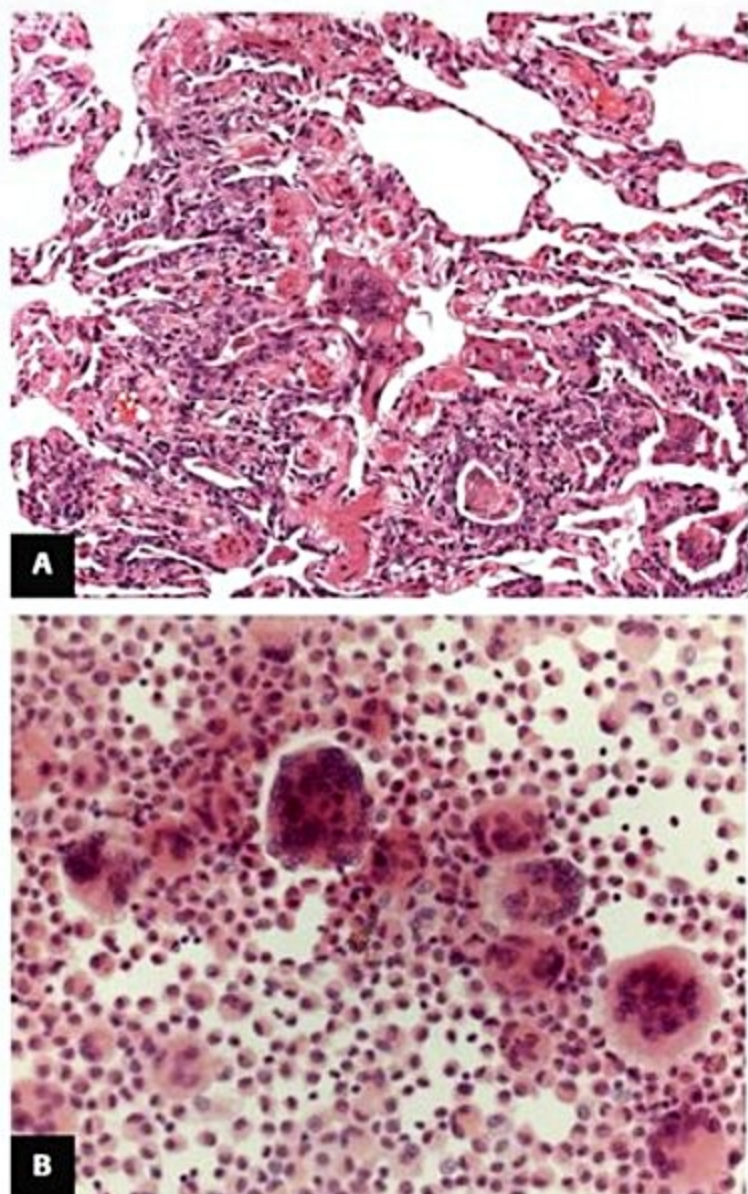



Figura 44. A: Histologia típica da pneumopatia por metal duro, padrão intersticial com infiltrado inflamatório mononuclear intenso e presença de células gigantes. B: Lavado broncoalveolar com presença de várias células gigantes.

Tabela 1. Classificação radiológica para pneumoconioses, segundo recomendação da Organização Internacional do Trabalho, 2011

Pequenas opacidades - tipo/forma e tamanho			
Regulares	**Dimensões**	**Irregulares**	
p	≤ 1,5 mm	s	
q	> 1,5 a 3,0 mm	t	
r	> 3,0 a 10 mm	u	
Profusão/concentração das pequenas opacidades-categorias			
0	1	2	3
0/-	1/0	2/1	3/2
0/0	1/1	2/2	3/3
0/1	1/2	2/3	3/+
Grandes opacidades			
Tipo	**Caracterização**		
A	A soma das opacidades com mais de 1 cm é ≤ 5 cm		
B	A soma das opacidades com mais de 1 cm é > 5 cm, mas não ultrapassa o terço superior do HTD		
C	A soma das opacidades com mais de 1 cm ultrapassa o terço superior do HTD		

Nas situações em que a alteração radiológica for discreta pode-se repetir o exame após 1 ano ou realizar tomografia de tórax de alta resolução que apresenta maior sensibilidade e especificidade, em particular para a asbestose, beriliose e grafitose. Considerando que a radiação emitida por uma tomografia é cerca de 40 a 200 vezes maior do que a de uma radiografia de tórax (4 a 20 × 0,01 mSv)[150], e que exposição crônica à dose acumulada acima de 100 mSv aumenta o risco de câncer[151], esse exame não deve ser realizado de rotina e sempre que possível realizar o exame com baixa dose.

Nas situações em que houver disparidade entre a história ocupacional e os exames de imagem e/ou a função pulmonar, a biópsia de pulmão pode ser necessária para o esclarecimento diagnóstico. O exame de função pulmonar deve ser realizado para monitoramento de expostos e avaliação funcional, mas não é empregado como critério para o diagnóstico. O teste de esforço cardiopulmonar deve ser realizado para avaliação da capacidade/incapacidade e para esclarecimento sobre causas de dispneia.

Pneumonite por hipersensibilidade (PH)

A PH descrita por Jack Pepys, como pulmão do fazendeiro (1960), vem ganhando destaque nas últimas décadas pela relação com exposição a produtos químicos em ambientes fabris. Também denominada de alveolite alérgica extrínseca, é uma pneumopatia intersticial causada pela inalação de antígenos e a resposta imunológica em indivíduos previamente sensibilizados, apresentando variado espectro de manifestação clínica[47,152].

Atualmente mais de 100 ambientes ou agentes já foram reconhecidos como fator de risco para PH. A maioria relacionados a:

1. Substâncias orgânicas derivadas de fungos e bactérias (*aspergillus* sp., *penicillium* sp., shitake, cândida, *Trichoderma Viride*, actinomicetos termofílicos, *klebsiela*), presentes no capim, no bagaço da cana, em grãos como a soja, na batata, no tabaco, em embutidos como salame, no queijo, em equipamentos de ar-condicionado, em saunas, equipamentos musicais de sopro, nebulizadores ultrassônicos.
2. Proteínas de aves, de moluscos e da urina de ratos;
3. Nos últimos anos tem sido comprovada a associação com produtos químicos como os diisocianatos, anidridos trimetrílicos e corantes, presentes em diversas atividades na indústria (pintura, fabricação de tintas, aplicação de selantes de madeira e vernizes), a piretroides (pesticidas), enzimas de detergentes e de óleo de cor-

te (usado em usinagem de peças e ferramentaria), pela presença de antígenos decorrentes da contaminação do óleo por pseudomonas, acinetobacter e *Mycobacterium immunogenum*, metais e tetrafluoroetano utilizado em procedimentos para depilação com uso de *laser*[47,153-155].

Não existem dados sobre a incidência e prevalência no Brasil, mas ultimamente seu diagnóstico vem aumentando. Em outros países, a incidência varia de 20 a 420/100 mil, em populações rurais[47].

A PH pode apresentar variadas formas clínicas, sendo classicamente divididas em forma aguda, que se manifesta após horas de exposição, com sintomas de tosse, dispneia, febre, dores no corpo, sibilância e estertores crepitantes[153]. O quadro se resolve em 24 horas ou dias após cessada a exposição. A exposição repetida ao antígeno pode levar às formas subaguda e crônica, com dispneia progressiva, tosse, baqueteamento digital e estertores crepitantes.

O mecanismo da doença decorre de resposta imunológica envolvendo mecanismos humorais e celulares, com reação de hipersensibilidade tipo IV, apresentando linfocitose alveolar à custa de CD8+, formação de granulomas, inflamação bronquiolar e pneumonia intersticial[152,156].

Os critérios para o diagnóstico envolvem:

- A história de exposição a antígenos conhecido.
- A presença de anticorpos no soro (dosagem difícil em nosso meio e não disponível para muitos dos 100 agentes descritos).
- Histórias de sintomas recorrentes.
- Presença de estertores crepitantes inspiratórios.
- Lavado broncoalveolar com diminuição da relação CD4/CD8.
- Teste de provocação com antígenos específicos e exames de imagem que variam em conformidade com a fase da doença, sendo característica da fase aguda imagens de consolidações alveolares difusas ou nas regiões pulmonares inferiores.
- Na forma subaguda apresenta distribuição irregular em diversas áreas, presença de micronódulos mal definidos, opacidades em vidro despolido, distribuição em mosaico, e nos casos avançados apresenta sinais de fibrose, como faveolamento, espessamento septal, bronquilolectasias de tração e redução dos volumes pulmonares, sendo semelhante à pneumonia intersticial usual ou não específica[152,157].

A biópsia de pulmão é recomendada na falha dos procedimentos anteriores e revela comprometimento bronquiolocêntrico, com infiltrado linfocitário intersticial e presença de granulomas mal formados. Na fase crônica cursa com distúrbio ventilatório restritivo, com redução da capacidade de difusão de gases. Recentemente, Barber et al.[154] publicaram um estudo que, baseado em opiniões de um painel de especialistas, sugeriu novo critério para o diagnóstico de PH associado à exposição a fluido de corte, que pode ser empregado para outras exposições e suspeitas de PH. O critério consiste em atribuir pesos aos diversos achados possíveis de serem encontrados na doença, sendo consistente com a doença quando a soma dos pontos for superior a 26, duvidoso entre 19 e 26 e não relacionado abaixo de 19 (Tabela 2). A recomendação sugerida pelos autores apresentaram consistência quando confrontados com casos estabelecidos de PH e nos parece útil para o diagnóstico.

O tratamento sempre inclui interromper totalmente a exposição e, nos casos sintomáticos ou evolutivos, o uso de corticoterapia sistêmica ou imunossupressores.

Proteinose alveolar (PA)

Acometimento raro, descrito pela primeira vez por Rosen em 1958, antes com associações restritas a exposições a elevadas concentrações de sílica, dando origem a silicose aguda ou silicoproteinose, mais recentemente tem sido descritos diversos outros agentes ocupacionais envolvidos. Trata-se de doença com acúmulo de material fosfolipoproteináceo no interior dos alvéolos e vias aéreas

Tabela 2. Indicadores empregados por Barber et al. para a caracterização da pneumonite de hipersensibilidade (PH)

Elementos diagnósticos	Escore
Sintomas respiratórios	
Tosse/sibilância/dispneia/aperto torácico relacionados ao trabalho	4
Necessidade de parar quando caminha no plano em ritmo habitual	6
Ausência de sintomas similares antes do início no trabalho suspeito	7
Sintomas constitucionais	
Recorrência de sintomas semelhantes aos de gripe com piora ao final da semana de trabalho	5
Perda de peso não explicável por outra causa	7
Função pulmonar	
CVF < 80% predito	3
CVF < 70% predito e/ou DLCO < 80% predito	5
DLCO < 60% predito	10
Avaliação clínica e radiológica	
Radiografia de tórax alterado: presença de micronodularidade ou vidro fosco difuso	6
TCAR de tórax alterada: vidro fosco, micronodularidade, mosaico ou padrão PIU	7
Estertores crepitantes finos ao final da inspiração	7
Evidência de inflamação	
Neutrofilia > 7.000 mm³ ou PCR ≥ 10 mg/L	5
Linfocitose no LBA ≥ 20%	8
Biópsia de pulmão com achados típicos de PH (PH subaguda ou pneumonia intersticial usual)	10
Pontuação máxima total (maior escore por grupo)	**41**

CVF: capacidade vital forçada; DLCO: difusão de monóxido de carbono; PIU: pneumonia intersticial usual; PCR: proteína C-reativa; LBA: lavado broncoalveolar.

terminais, levando à insuficiência respiratória. Em estudo realizado na Alemanha[158], que acompanhou 70 pacientes com PA, embora 64 deles tenham sido classificados como PA primária, pelos achados de autoanticorpos contra fator estimulador de colônia de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), encontrou-se associação com exposição a agentes químicos no trabalho em 38 deles (54%). As exposições mais frequentes foram à poeira de sílica, de alumínio e de madeira, a fumos de polímeros de plástico e a produtos de pintura. Durante o acompanhamento, após tratamento com lavagem pulmonar e das intercorrências, 12 (17,5%) pacientes faleceram, sendo a mortalidade no grupo com PA secundária a agentes químicos seis vezes maior com relação aos com PA primária[158]. Com os achados da ocorrência de PA em expostos a óxidos de estanho-índio, em que funcionaria como um gatilho para a ocorrência de PA autoimune[159], os autores sugerem que exposições ocupacionais podem estar associadas tanto à PA secundária como indiretamente a primárias ou autoimunes[158].

Doenças infecciosas ocupacionais

Apesar de pouco difundido, há muito tempo é conhecido o risco aumentado de doenças respiratórias virais (varicela, caxumba, rubéola, pertussis, vírus sincicial e da influenza), por micobactérias, micoplasma, legionela, antrax e psitacose, nos trabalhadores da saúde. Extensa revisão de trabalhos publicados nos últimos 40 anos[160] revelou que a prevalência mediana de tuberculose latente foi de 63% (33-79%) e de 24% (4-46%) em trabalhadores da saúde, em países com baixo e médio desenvolvimento e de países desenvolvidos, respectivamente. A infecção tuberculosa apresentou prevalência mediana de 5,8% (0-11%) e 1,1% (0,2-12%), nos mesmos países, respectivamente. O Brasil integra, no estudo, o primeiro grupo de países. Nos países mais desenvolvidos a prevalência nos trabalhadores da saúde esteve associada principalmente à exposição não ocupacional, contrariamente ao observado nos países menos desenvolvidos[160].

Apesar desses fatos, foi a partir da epidemia da síndrome respiratória severa aguda (SARS), em 2003, em que de 8.096 afetados globalmente, 21% eram trabalhadores da saúde, que o tema ganhou maior atenção[161]. Cuidados e recomendações especiais foram reforçados, especialmente quanto a SARS, influenza aviária e infecção por HIV. De 24 mil casos de aids registrados em profissionais de saúde junto ao CDC/EUA, cerca de 10% decorreram de contaminação no trabalho[161]. Esses fatos, em particular a tuberculose, a infecção por HIV e outras infecções referidas, tornam relevantes o monitoramento e o aprimoramento de medidas de proteção à saúde em nosso país.

Câncer de origem ocupacional

A primeira descrição de câncer associado à ocupação foi feita por Percival Pott em 1775, em limpadores de chaminé na Inglaterra. Mas foi a partir dos estudos epidemiológicos de Doll[162] na metade do século passado e posteriormente com a criação, no final dos anos 1960, da Agência Internacional para Pesquisa sobre o Câncer (IARC), que os agentes, substâncias, misturas e condições passaram a ser avaliados e classificados sistematicamente quanto ao seu potencial cancerígeno.

Os agentes são classificados pela IARC[163] nos seguintes grupos:

Quadro 7. Agentes ocupacionais classificados pela IARC como cancerígenos (grupo 1) para o pulmão

Agentes, misturas e circunstâncias	Principais atividades/usos
Agentes e grupos de agentes	
Arsênico e compostos inorgânicos de As	Vidro, metalurgia, pesticida
Asbesto	Isolamento térmico, fibrocimento, têxtil
Benzo(a)pireno	Siderurgia, produção de carvão coque
Berílio e compostos	Aeroespacial, dentária, eletrônica, cerâmica, nuclear
Bis(clorometil)éter e clorometil-metil-éter	Indústria química, resinas
Cádmio e compostos	Baterias, corantes
Cromo VI e compostos	Aço inox, corante, cromação
Gás mostarda	Gás de guerra
Compostos de níquel	Ligas, catalizador, metalurgia
Plutônio-239 e seus produtos de decaimento	Indústria nuclear
Radônio-222 e seus produtos de decaimento	Mineração subterrânea
Sílica (quartzo e cristobalita)	Mineração, cerâmica, vidro, pedreiras
Talco contendo fibras de asbesto	Mineração, pedra sabão, papel
Radiação X e gama	Médico-hospitalar
Misturas de agentes	
Piche de alcatrão de carvão*	Construção civil, eletrodos, pavimentação
Alcatrão de carvão*	Construção, combustível, química
Emissões de motores a diesel	Diversas
Tabagismo ambiental	Diversas
Fuligem*	Pigmentos, siderurgia, carvoaria
Exposições específicas	
Produção de alumínio	Indústria de artefatos de borracha
Construção e reparo de embarcações	Pintura *spray*
Fundição de ferro e aço	Mineração de hematita
Gaseificação de carvão	Produção de coque

* Mistura de hidrocarbonetos aromáticos policísticos.

Figura 45. Trabalhadores em atividades de manutenção em teto de coqueria de uma siderúrgica. Além de exposição a poeiras de sílica do tijolo refratário usado, a principal exposição decorre da liberação de cancerígenos pela queima do carvão.

- Grupo 1: apresentam evidências suficientes de serem cancerígenos para o homem.
- Grupo 2 A: limitadas evidências suficientes em seres humanos, mas com evidência experimental, sendo provavelmente cancerígeno para o homem.
- Grupo 2 B: limitadas evidências em seres humanos e menos do que evidência suficiente em estudos experimentais, sendo possivelmente cancerígeno para o homem.
- Grupo 3: não são cancerígenos para o homem.
- Grupo 4: provavelmente não são cancerígenos para o homem.

Os cânceres que acometem o sistema respiratório, relacionados à ocupação, foram descritos para a cavidade nasal, seios paranasais, boca, laringe e principalmente para traqueia/brônquios/pulmões e a pleura.

- Cavidade nasal e nasofaringe

O principal fator de risco ocupacional de câncer para esse sítio é a exposição a poeiras de madeira, principalmente das madeiras chamadas duras, poeira de couro, a níquel, produção de álcool isopropílico. A madeira possui dezenas de substâncias, como: tanino, álcoois, ácidos graxos, resinas, quinonas, ésteres, mistura que parece ser a responsável pela indução da doença[164].

O tipo histológico mais frequente é o adenocarcinoma (90%). A incidência da doença está relacionada com a carga inalada de poeira de madeira, sendo usual a exposição ambiental em níveis acima de 1 mg/m^3.

- Laringe

O câncer de laringe está associado a exposição a todas as formas de asbesto, névoas de ácidos fortes[165].

- Pulmão

Neoplasia, com a mais elevada incidência (1,82 milhão, 13% de todos os cânceres) e mortalidade (1,59 milhão) em 2012[165], em todo o mundo, sendo 10% atribuídos a causas ocupacionais[166], sendo a incidência estimada para o Brasil, em 2012, de 27,3 mil novos casos[167].

Além do tabagismo, inclusive ambiental, e da poluição do ar, cerca de trinta substâncias, misturas de substâncias e processos produtivos são considerados pela Agência Internacional para Pesquisa sobre o Câncer (IARC) cancerígenos ocupacionais para pulmão (Quadro 7)[164]. Entre elas destacam-se: asbesto, arsênico, cromo, cádmio, berílio, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (Figura 45) e sílica cristalina. O surgimento do câncer ocorre, em sua grande maioria, após uma latência superior a 15 anos, com exceção da exposição a clorometil metil éter (CMME) e bis(clorometil)éter (BCME), substâncias usadas em indústrias químicas (fabricação de resinas, de polímeros, pesticidas) que podem induzir o surgimento de câncer com menos de 5 anos de latência.

A exposição crônica do DNA das células pulmonares a um agente cancerígeno leva ao surgimento do câncer. Após o contato da célula com o agente cancerígeno, as enzimas da fase 2 do complexo citocromo P450 adicionam átomo de oxigênio, aumentando assim sua hidrossolubilidade e facilitando sua excreção. Contudo, nesse processo podem ser formados intermediários eletrofílicos altamente reativos, que diretamente ou por seus metabólitos reagem com o DNA, formando pontes covalentes na estrutura do DNA (DNA adutor), processo conhecido como ativação metabólica. O balanço entre detoxicação e ativação metabólica varia entre os indivíduos, o que implica diferentes riscos de desenvolver câncer. As células possuem sistema de reparação de DNA, que pode remover as pontes covalentes, normalizando a estrutura do DNA, e também nesse caso existem diferentes capacidades de reparação entre os indivíduos, que influem no risco de desenvolver câncer. Entretanto, o sistema de reparação de DNA não tem eficiência completa na remoção das pontes covalentes, que acabam por persistir no DNA, dando origem a mutações, que podem ativar oncogenes como o *K-RAS* e desativar genes supressores de tumores como o *p53*, bem como induzir mutações ou amplificações em suas expressões em dezenas de outros como o *MYC, p16, FHIT, BCl-2* e *RB*, levando ao descontrole do ciclo celular e da apoptose, favorecendo o aparecimento da neoplasia[168]. Não existe um tipo histológico específico para cada agente, exceção também ao caso do clorometil éter cujos trabalhos revelaram maior incidência de carcinoma de pequenas células, mas sem estudos mais abrangentes confirmatórios. A exposição concomitante a asbestos e à fumaça do tabaco apresenta efeito sinérgico, ou seja, o efeito é maior do que a adição dos riscos[164].

- Mesotelioma

Tumor raro que acomete principalmente a pleura e, em menos de 10% dos casos, o peritônio, o pericárdio e a túnica vaginal do testículo. Desde a demonstração por Wagner em 1960 da associação entre mesotelioma e exposição a crocidolita (um tipo de fibra de asbesto do grupo dos anfibólios), multiplicaram-se os estudos confirmando a exposição ao asbesto em cerca de 80 a 90% dos casos desse tipo de tumor[169]. Sua incidência vem aumentando nos últimos 40 anos, sendo registrados cerca de 2.000 e 1.500 óbitos/ano pela doença no Reino Unido e

na França, respectivamente, com a previsão de que continue a aumentar nos países europeus, Austrália e EUA até 2020, em decorrência do amplo uso do mineral até recentemente[169-171]. No Brasil, uma recente publicação, avaliando registros no sistema de dados do Sistema Único de Saúde revelou o registro de 3.718 óbitos entre 1980 e 2010[172]. Nos Estados Unidos foram diagnosticados 19.011 entre 2003 e 2008[173]. Essa discrepância sugere, além de menor incidência no Brasil, por termos utilizado muito menos asbesto do que os norte-americanos, possível subdiagnóstico e/ou sub-registro em nosso meio. Um estudo que avaliou o uso de asbesto entre 1920 e 1970 e a mortalidade acumulada por mesotelioma por 15 anos (1994-2008) em 56 países, incluindo o Brasil, totalizou o registro de 92 mil óbitos por mesotelioma, contra 174 mil estimados. No Brasil, os valores foram de 955 e 1.433, respectivamente[174]. Entre 1920 e 1970 o uso de asbesto nos 56 países foi de 51,1 milhões de toneladas e no Brasil de 577 mil toneladas[174].

Estudo ecológico demonstrou significativa e linear associação entre o consumo per capita de asbesto pelos países e a mortalidade por doenças asbesto-relacionadas, entre elas por mesotelioma[175].

Todas as fibras de asbesto são classificadas pela IARC[164] como cancerígenas e associadas ao risco de mesotelioma, sendo a crocidolita a que apresenta maior risco. Manifesta-se geralmente após 20 a 30 anos de exposição, guardando relação linear com o tempo de latência e não com a dose de exposição, exceção ao mesotelioma de peritônio que acomete indivíduos com maior carga de exposição[171]. São comuns os relatos de casos em indivíduos com história de exposição de pequena monta ocorrida há 30 a 40 anos. Os riscos da doença decorrem tanto de exposição ocupacional como ambiental ao asbesto[176].

De outras possíveis causas sugeridas, a única comprovada é a erionita, variedade de fibra cancerígena encontrada em regiões da Turquia[176], outras não comprovadas são as fibras de flúor-edenitica descrita em comunidade próxima ao vulcão Etna na Sicília[178], nanotubos de carbono[178] e algumas evidências de que o simian vírus funcionaria como um cofator, aumentando o risco em expostos ao asbesto[179].

O diagnóstico de mesotelioma é amparado na história ocupacional/ambiental, muitas vezes difícil de ser obtida pela falta de registros e de memória para fatos que ocorreram há 30 a 40 anos. Chamam a atenção casos de indivíduos com placas e/ou espessamentos pleurais difusos, em menor extensão com asbestose e eventualmente mesotelioma, em ex-trabalhadores nas décadas de 1940 a 1960, do século passado, de grandes fábricas nas principais antigas regiões industriais como a Grande São Paulo e Sorocaba, que desconhecem a exposição ao asbesto. É importante salientar que em plantas fabris antigas o produto era comumente empregado como isolante térmico.

Os exames de imagem são importantes no diagnóstico. Frequentemente encontramos radiograma de tórax apresentando uma grande opacidade pleural unilateral com derrame moderado a extenso. Na tomografia computadorizada de tórax a maioria dos pacientes apresenta derrame e espessamento pleural nodular, podendo o tumor envolver todo o pulmão, sendo o acometimento de pleura mediastinal um sinal relevante. Pode invadir o mediastino, vasos, o pericárdio e a parede torácica. O diagnóstico é confirmado pela biópsia da pleura, sendo indispensável a obtenção de grandes fragmentos que permitam análise histológica e de marcadores por imuno-histoquímica, que possibilitem diferenciar com adenocarcinoma, linfoma e timoma.

O mesotelioma deve ser considerado em pacientes com derrame pleural ou espessamento pleural, que apresentem dor torácica persistente, principalmente se apresentarem antecedentes de exposição ao asbesto. Pode estar presente em paciente com dor torácica crônica, sem alterações radiográficas[169].

Placas pleurais são indicativas de exposição ao asbesto, mas estão ausentes em muitos casos comprovados de mesoteliomas atribuídos ao asbesto.

A doença é sempre progressiva e, apesar do avanço no tratamento, a sobrevida média varia de 8 a 14 meses, segundo diferentes estudos[169].

Novos riscos e doenças

A introdução de novos produtos nos processos produtivos, para atender novas demandas associadas ao desenvolvimento tecnológico, fruto de novas descobertas ou para a redução de custos pode ter impacto na saúde, como o demonstram várias situações. Exemplo de inovação foi a descoberta, em 1985, de um novo arranjo de átomos de carbono organizados em estruturas pentagonais ou hexagonais que agrupadas deram origens a esferas com 60 átomos de carbono (C^{60}), base para a produção dos nanotubos de carbono no início dos anos 1990[180].

- Síndrome de Ardystil: exemplo não de inovação, mas de descaso, foi observado na ocorrência de surtos de pneumonia em organização, com vários óbitos e casos de fibrose, em fábricas têxteis na região de Valência (Espanha) e Argélia, decorrente do uso do corante acramina (uma poliamida), produzido pela empresa Bayer, que passou a ser aplicado na forma de *spray*, após ter sofrido uma mudança estrutural em sua forma, em 1991. Pelo nome de uma das empresas onde foi empregado, a doença passou a ser conhecida como síndrome de Ardystil[181].
- Fibrose por óxido de índio e estanho: mais recente foi descrita a ocorrência de fibrose pulmonar associada a exposição à liga de cerâmica sinterizada, formada por 90% de óxido de índio (In_2O_3) e 10% de óxido de estanho (SnO_2), amplamente usado na fabricação de LCD (*liquid-crystal displays*) e painéis de plasma. A exposição pode ocorrer na síntese do produto, na sua aplicação durante a confecção de cristais e no reparo ou reciclagem dos produtos[159,182]. Os achados dos casos descritos variam desde ocorrência de proteinose alveolar a quadros de fibrose crônica, com redução funcional e da difusão de monóxido de carbono. O tempo de latência descrito tem sido de 1 a 5 anos. Podem

estar presentes sintomas de tosse, seca ou produtiva, de dispneia e pneumotórax. Exames de imagem revelam padrão reticulonodular com áreas em vidro fosco e de enfisema. A dosagem do metal índio (In) no sangue pode revelar níveis aumentados e na patologia observa-se fibrose peribronquiolar e presença de células gigantes, de cristais de colesterol na luz alveolar, de granuloma, fibrose, presença do metal índio e de cristais de colesterol no interstício. Em razão de seu amplo uso em algumas regiões do país os médicos devem ficar atentos a esse risco[159,182].

■ Doença pulmonar por flocos de polímeros: outra patologia descrita nos últimos anos é a "pneumoconiose" por fibras artificiais. Foi descrita inicialmente em trabalhadores expostos a flocos de *nylon* em fábricas têxteis do Canadá e logo após nos Estados Unidos, no início dos anos 1990. Trata-se de uma bronquiolite ocasionada pela inalação de fibras artificiais de *nylon*, polietileno, rayon e polipropileno (inicialmente descrita como doença pulmonar por flocos de *nylon*), cortadas em pedaços diminutos (poucos micrômetros), usadas para revestimentos "aveludados" de tecidos, papéis, paredes. Manifesta-se com quadro de tosse seca ou produtiva, dispneia progressiva, distúrbio ventilatório restritivo com redução da difusão de monóxido de carbono e presença de opacidade em vidro fosco em campos basais e periféricos[183]. Histologicamente apresenta-se como uma bronquiolite linfocítica bronquiolocêntrica e peribronquiolar, com hiperplasia linfoide, que evolui com fibrose, quadro funcional restritivo, redução da capacidade de difusão de monóxido de carbono (CO) e presença de alterações intersticiais visualizadas na radiografia e principalmente na TCAR de tórax[184]. Esses achados têm sido confirmados por estudos que demonstram a ocorrência de fibrose intersticial em trabalhadores expostos a fibras artificiais em indústrias têxteis, com biópsias revelando a formação de corpos ferruginosos, como ocorre com a fibra de asbesto[185]. Estudo que acompanhou nove pacientes e 30 expostos sem a doença, durante 20 anos (1991 a 2011), revelou a remissão dos sintomas, em alguns, persistência sem progressão de outros e piora dos sintomas e da função e de óbitos, por insuficiência respiratória e hipertensão pulmonar, em outros. A redução da difusão de CO esteve associada a pior prognóstico[183,186].

■ Nanotecnologia e nanopartículas: outro aspecto que vem merecendo atenção é o emprego da nanotecnologia em diversas produções industriais e outras áreas como na saúde, são centenas de produtos envolvendo o uso de nanos e a exposição nanopartículas. Denominam-se *nanopartículas* as partículas com diâmetro aerodinâmico entre 1 e 100 nm. Podem ter origem na quebra de partículas como sílica, silicatos, metais, na suspensão de metais, na forma de fumos, na queima de combustíveis, ou originada artificialmente como os nanotubos de carbono e nanopartículas de prata e ouro. Recentemente foi descrita a ocorrência de oito casos graves (sete mulheres e um homem) de alterações pulmonares (dispneia e derrame pleural) em uma pequena empresa na China, e dois trabalhadores faleceram e os demais persistiram com dispneia e derrame pleural recidivante, que evoluíram com quadro de fibrose pulmonar. Nos tecido pulmonar e pleural, no líquido pleural e no ambiente de trabalho foram achadas nanopartículas de poliacrilato, que se especula ter associação com as alterações clínicas encontradas. Chama a atenção o curto tempo de exposição (entre 5 e 13 meses) dos trabalhadores, mas condições de trabalho precárias, sugerindo elevada exposição em ambiente com ventilação precária[187].

Nanotubos de carbono (NTC) têm sido associados a fibrose pulmonar, exacerbação e progressão de doenças de vias aéreas e evidências recentes sugerem que NTC, pela composição e por serem longos (dificultam a fagocitose pelos macrófagos) e pelos diâmetros reduzidos (fator muito importante para reduzir o diâmetro aerodinâmico e facilitar e deposição das fibras), podem estar implicados no surgimento de mesotelioma de pleura, por mecanismo semelhante ao atribuído às fibras de asbesto[178].

É preciso estar atento ao aparecimento de novas doenças, por estarem associadas a novas exposições ou pelo fato de novos e mais eficazes métodos diagnósticos estarem disponíveis.

O que é importante para o diagnóstico das doenças respiratórias ocupacionais?

Avaliação individual

Em primeiro lugar, a anamnese ocupacional, que deve constar de:

1. Nome da empresa (o nome por vezes nos dá pista, permite busca em *sites* sobre sua atividade e riscos).
2. Ramo de atividade ou o que produz (fundição, fábrica de vidros, montadora etc.).
3. Período que trabalhou em cada empresa (p. ex., de 1967 a 1975).
4. Referência à presença de poluição no ambiente de trabalho e a produtos que manipulava.
5. Se os sintomas ou o diagnóstico suspeitado se manifestaram após o ingresso em determinada empresa, e após quanto tempo.
6. Se os sintomas melhoram com afastamento em férias, fins de semana e folgas.
7. Se existem outros trabalhadores com os mesmos sintomas, sinais ou suspeita diagnóstica.
8. Sempre que possível, solicitar ao paciente os exames realizados na admissão ao trabalho e nos exames periódicos.
9. História de tabagismo, inclusive passivo, e de comorbidades, com atenção para doenças do colágeno, que podem estar associadas à exposição a sílica e a agentes químicos.
10. O exame clínico frequentemente é pobre em achados, exceto nos indivíduos com asma, em exposições agudas ou em estágios avançados de DPOC e fibrose.
11. Os exames complementares devem ser dirigidos para as hipóteses diagnósticas, conforme já explicitado nos itens anteriores que se referiram às doenças.

Avaliação coletiva

O monitoramento de grupos de trabalhadores por parte do clínico, além de observar as determinações da legislação de higiene e segurança do trabalho, deve aplicar questionários anuais ou bianuais, que permitam identificar mudanças de exposição, tabagismo ativo e passivo e, precocemente, a presença de sintomas respiratórios.

Conduta diante do diagnóstico

Com frequência, ao diagnosticar uma doença ocupacional, o médico, por desconhecimento e às vezes por receio infundado, acaba por não notificá-la, como habitualmente é feito com as doenças infectocontagiosas (TB, aids). Ao suspeitar ou concluir o diagnóstico de doença ocupacional, o médico sempre deve:

1. Solicitar à empresa ou ao sindicato, por meio de receituário ou memorando, a emissão da Comunicação de Acidente de Trabalho (CAT), por apresentar determinado diagnóstico (p. ex., asma ocupacional, silicose).

2. Escrever sucinto relatório expondo o diagnóstico e os métodos usados para estabelecê-lo, como a exposição/ambiente suspeita de provocar a doença; descrever achados da radiografia e/ou tomografia, da prova de função pulmonar e/ou da curva de pico de fluxo expiratório. Deve também sugerir se o trabalhador deve ficar afastado do ambiente que gerou a doença, mas eventualmente podendo trabalhar em outro (pneumoconioses em estágios iniciais, sem comprometimento funcional; asma controlada) ou se o quadro clínico recomenda afastamento permanente do trabalho (pneumoconioses com deterioração relevante da função pulmonar), ou momentaneamente (quadro de asma persistente descontrolado).

A decisão final caberá ao perito do INSS, mas essa decisão será tanto melhor quanto melhor for informado pelo médico que atende o paciente, como acontece para todas as outras doenças e situações.

3. Em empresas onde não existem serviços médicos, ou onde, por falta de informações, não for preenchida a CAT, deve o médico que fez o diagnóstico preenchê-la, a partir de informações da carteira de trabalho. Trata-se de impresso que o trabalhador pode adquirir nas agências do INSS, em papelarias, na empresa, nos sindicatos ou pela internet no *site* da Previdência Social. O preenchimento precisa ser feito em 6 vias, devendo o trabalhador levá-las ao INSS para registro.

Essas medidas são amparadas na legislação da previdência social, constituindo-se em direito do trabalhador e não acarretam nenhuma consequência ao médico. Trata-se de uma medida importante para que, além de ser indispensável para garantir um direito, seja possível conhecer a real situação epidemiológica das doenças do trabalho, a fim de orientar melhor as medidas de prevenção.

Considerações finais

No capítulo são abordadas as principais doenças respiratórias ocupacionais, os riscos associados a elas, com maior destaque para as doenças ocupacionais mais prevalentes, como asma, pneumoconioses e neoplasias.

São apresentados e discutidos aspectos clínicos, fisiopatológicos, abordagem para o diagnóstico e o manejo dos pacientes, permitindo ao médico se familiarizar com procedimentos que não são usuais na prática clínica.

Referências bibliográficas

1. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380:2224-60.
2. Takala J, Hamalainen P, Saarela KL, Yun LY, Manickam K, Jin TW, et al. Global estimates of the burden of injury and illness at work in 2012. J Occup Environ Hyg. 2014;11:326-37.
3. Ramazzini B. As doenças dos trabalhadores. In: Fundacentro, ed. As doenças dos trabalhadores, 3. ed. São Paulo; 2000.
4. Chan-Yeung M, Malo JL, Tarlo SM, Bernstein L, Gautrin D, Mapp C, et al. Proceedings of the first Jack Pepys Occupational Asthma Symposium. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:450-71.
5. Hunter D. The diseases of occupations, 6. ed. London: Hider and Stoughton Educational; 1978.
6. Maynard AD, Aitken RJ, Butz T, Colvin V, Donaldson K, Oberdörster G, et al. Safe handling of nanotechnology. Nature. 2006;444:267-9.
7. Oberdorster G, Oberdorster E, Oberdorster J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. Environ Health Perspect. 2005;113:823-39.
8. Kuhlbusch TA, Asbach C, Fissan H, Gohler D, Stintz M. Nanoparticle exposure at nanotechnology workplaces: a review. Part Fibre Toxicol. 2011;8:22.
9. Brasil. Ministério da Previdência Social. Disponível em: <http://creme.dataprev.gov.br/scripts8/netuno.cgi>.
10. Freitas JBF. Sistema de informações sobre doenças ocupacionais. In: Santos UP, org. Pneumologia ocupacional ilustrada: fotos e fatos. São Paulo: Atheneu; 2014. p. 53-6.
11. Fishwick D, Barber CM, Bradshaw LM, Harris-Roberts J, Francis M, Naylor S, et al. Standards of care for occupational asthma. Thorax. 2007;63:240-50.
12. Beckett WS. Occupational respiratory diseases. N Engl J Med. 2000;342:406-13.
13. Ojoo JC, Everett CF, Mulrennan SA, Faruqi S, Kastelik JA, Morice AH. Management of patients with chronic cough using a clinical protocol: a prospective observational study. Cough. 2013;9:2.
14. Tarlo SM. Cough: occupational and environmental considerations: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2006;129:186S-96S.
15. Brooks SM, Bernstein IL. Irritant-induced airway disorders. Immunol Allergy Clin North Am. 2011;31:747-68, vi.
16. Groneberg DA, Nowak D, Wussow A, Fischer A. Chronic cough due to occupational factors. J Occup Med Toxicol. 2006;1:3.
17. Nemery B. Chemical-induced lung injury and its long-term sequelae. In: Genevois P, DeVuyst, P, ed. Imaging of occupational and environmental disorders of the chest. Heidelberg: Spring-Verlag; 2006. p. 67-76.
18. Smith DD. Acute inhalation injury. Clin Pul Med. 1999;6:224-35.
19. Gregoretti CDD, Stella M, Mistretta A, Mariano F, Tedeschi L. Management of blast and inhalation injury. Breathe. 2007;3:365-73.
20. Brooks S. Inhalation airway injury: a spectrum of changes. Clin Pulm Med. 2007;14:330-7.
21. Shusterman D. Review of the upper airway, including olfaction, as mediator of symptoms. Environ Health Perspect. 2002;110(Suppl 4):649-53.
22. Zhao YA, Shusterman D. Occupational rhinitis and other work-related upper respiratory tract conditions. Clin Chest Med. 2012;33:637-47.
23. Nowak D. Chemosensory irritation and the lung. Int Arch Occup Environ Health. 2002;75:326-31.
24. Walusiak J. Occupational upper airway disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2006;6:1-6.
25. de Fatima Macaira E, Algranti E, Medina Coeli Mendonca E, Antonio Bussacos M. Rhinitis and asthma symptoms in non-domestic cleaners from the Sao Paulo metropolitan area, Brazil. Occup Environ Med. 2007;64:446-53.
26. Christiani DC, Malo J-L, Siracusa A. Upper Airways Involviment. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo J-l, Bernstein DI, eds. Asthma in the Workplace, 3. ed. New York: Taylor & Francis; 2006. p. 785-96.
27. Mapp CE, Boschetto P, Maestrelli P, Fabbri LM. Occupational asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:280-305.
28. Ghanei M, Moqadam FA, Mohammad MM, Aslani J. Tracheobronchomalacia and air trapping after mustard gas exposure. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:304-9.
29. Brook RD. Why physicians who treat hypertension should know more about air pollution. J Clin Hypertens (Greenwich). 2007;9:629-35.
30. Ryu JH, Myers JL, Swensen SJ. Bronchiolar disorders. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168:1277-92.
31. King MS, Eisenberg R, Newman JH, Tolle JJ, Harrell FE Jr, Nian H, et al. Constrictive bronchiolitis in soldiers returning from Iraq and Afghanistan. N Engl J Med. 2011;365:222-30.

32. Kreiss K. Flavoring-related bronchiolitis obliterans. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2007;7:162-7.
33. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:787-97.
34. CDC. Fixed obstructive lung disease along workers in the flavor. Manufacturing Industry – California, 2004-2007. MMWR. 2007;56:389-93.
35. Oxman AD, Muir DC, Shannon HS, Stock SR, Hnizdo E, Lange HJ. Occupational dust exposure and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic overview of the evidence. Am Rev Respir Dis. 1993;148:38-48.
36. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Epidemiol. 2002;156:738-46.
37. Baur X, Bakehe P, Vellguth H. Bronchial asthma and COPD due to irritants in the workplace – an evidence-based approach. J Occup Med Toxicol. 2012;7:19.
38. Blanc PD, Iribarren C, Trupin L, Earnest G, Katz PP, Balmes J, et al. Occupational exposures and the risk of COPD: dusty trades revisited. Thorax. 2009;64:6-12.
39. Blanc PD, Toren K. Occupation in chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis: an update. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11:251-7.
40. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182:693-718.
41. Menezes AM, Perez-Padilla R, Hallal PC, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, et al. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part II. Burden of chronic obstructive lung disease in Latin America: the PLATINO study. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12:709-12.
42. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. Lancet. 2009;374:733-43.
43. Menezes AM, Victora CG, Rigatto M. Prevalence and risk factors for chronic bronchitis in Pelotas, RS, Brazil: a population-based study. Thorax. 1994;49:1217-21.
44. Chan-Yeung M, Bernstein IL, Von Essen S, Singh J, Schartz DA. Acute airways diseases due to organic dust exposure. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo J-L, Bernstein DI, eds. Asthma in the Workplace, 3. ed. New York: Taylor & Francis; 2006. p. 641-82.
45. Lai PS, Christiani DC. Long-term respiratory health effects in textile workers. Curr Opin Pulm Med. 2013;19:152-7.
46. Viegas S, Faisca VM, Dias H, Clerigo A, Carolino E, Viegas C. Occupational exposure to poultry dust and effects on the respiratory system in workers. J Toxicol Environ Health A. 2013;76:230-9.
47. Cormier Y, Schyler M. Hypersensitivity oneumonitis and organic dust toxic syndromes. In: Bernstein IL C-YM, Malo J-L, Bersntein DI, ed. Asthma in the workplace, 3. ed. New York: Taylor & Francis; 2006. p. 713-35.
48. Tarlo SM, Lemiere C. Occupational asthma. N Engl J Med. 2014;370:640-9.
49. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, Burge PS, Heederik D, Henneberger P, et al. Guidelines for the management of work-related asthma. Eur Respir J. 2012;39:529-45.
50. Bernstein IL, Bernstein DI, Chan-Yeung M, Malo J-L. Definition and classification of asthma in the workplace. In: Bernstein IL, Chan-Yeung M, Malo J-L, Bernstein DI, eds. Asthma in the workplace, 3. ed. New York: Taylor & Francis; 2006:1-8.
51. Ghosh RE, Cullinan P, Fishwick D, Hoyle J, Warburton CJ, Strachan DP, et al. Asthma and occupation in the 1958 birth cohort. Thorax. 2013;68:365-71.
52. Toren K, Blanc PD. Asthma caused by occupational exposures is common: a systematic analysis of estimates of the population-attributable fraction. BMC Pulm Med. 2009;9:7.
53. Fishwick D, Barber CM, Bradshaw LM, Ayres JG, Barraclough R, Burge S, et al. Standards of care for occupational asthma: an update. Thorax. 2012;67:278-80.
54. Kogevinas M, Zock JP, Jarvis D, Kromhout H, Lillienberg L, Plana E, et al. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). Lancet. 2007;370:336-41.
55. Vandenplas O, Wiszniewska M, Raulf M, de Blay F, Gerth van Wijk R, Moscato G, et al. EAACI position paper: irritant-induced asthma. Allergy. 2014;69:1141-53.
56. Henneberger PK, Redlich CA, Callahan DB, Harber P, Lemière C, Martin J, et al. An official american thoracic society statement: work-exacerbated asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184:368-78.
57. ATS. Guidelines for assessing and managing asthma risk at work, school, and recreation. Am J Respir Crit Care Med. 2004;169:873-81.
58. Asthme. Disponível em: <www.asthme.csst.qc.ca>. Acesso em: 9 ago. 2015.
59. Pralong JA, Cartier A, Vandenplas O, Labrecque M. Occupational asthma: new low-molecular-weight causal agents, 2000-2010. J Allergy (Cairo). 2014;2012:597306.
60. Tarlo SM. Irritant-induced asthma in the workplace. Curr Allergy Asthma Rep. 2014;14:406.
61. Mendonca EM, Algranti E, de Freitas JB, Rosa EA, dos Santos Freire JA, de Paula Santos Ud U, et al. Occupational asthma in the city of Sao Paulo, 1995-2000, with special reference to gender analysis. Am J Ind Med. 2003;43:611-7.
62. Chan-Yeung M. Assessment of asthma in the workplace. ACCP consensus statement. American College of Chest Physicians. Chest. 1995;108:1084-117.
63. Baur X, Bakehe P. Allergens causing occupational asthma: an evidence-based evaluation of the literature. Int Arch Occup Environ Health. 2013;87:339-63.
64. Fishwick D, Barber CM, Bradshaw LM, Ayres JG, Barraclough R, Burge S, et al. Standards of care for occupational asthma. Thorax. 2008;63:240-50.
65. Lillienberg L, Andersson E, Janson C, Dahlman-Höglund A, Forsberg B, Holm M, et al. Occupational exposure and new-onset asthma in a population-based study in Northern Europe (RHINE). Ann Occup Hyg. 2013;57:482-92.
66. Malo JL, Chan-Yeung M. Agents causing occupational asthma. J Allergy Clin Immunol. 2009;123:545-50.
67. Becklake MR, Malo J-L, Chan-Yeung M. Epidemiological approaches in occupatinal asthma. In: Bernstein IL C-YM, Malo J-L, Bersntein DI, ed. Asthma in the workplace, 3. ed. New York: Taylor & Francis; 2006. p. 37-85.
68. Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, Beach J, Beckett W, Bernstein D, et al. Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of Chest Physicians Consensus Statement. Chest. 2008;134:1S-41S.
69. Vandenplas O, Suojalehto H, Aasen TB, Baur X, Burge PS, de Blay F, et al. Specific inhalation challenge in the diagnosis of occupational asthma: consensus statement. Eur Respir J. 2014;43:1573-87.
70. Tarlo SM, Malo JL. An official American Thoracic Society proceedings: work-related asthma and airway diseases. Presentations and discussion from the Fourth Jack Pepys Workshop on Asthma in the Workplace. Ann Am Thorac Soc. 2013;10:S17-24.
71. Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ, Burge PS, Boyle C. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. Occup Environ Med. 2005;62:290-9.
72. Vandenplas O, Dressel H, Nowak D, Jamart J. What is the optimal management option for occupational asthma? Eur Respir Rev. 2012;21:97-104.
73. Donaldson K, Tran CL. An introduction to the short-term toxicology of respirable industrial fibres. Mutat Res. 2004;553:5-9.
74. Mossman BT, Borm PJ, Castranova V, Costa DL, Donaldson K, Kleeberger SR. Mechanisms of action of inhaled fibers, particles and nanoparticles in lung and cardiovascular diseases. Part Fibre Toxicol. 2007;4:4.
75. Steen VD. Occupational scleroderma. Curr Opin Rheumatol. 1999;11:490-4.
76. Craighead JE, Abraham JL, Churg A, Green FH, Kleinerman J, Pratt PC, et al. The pathology of asbestos-associated diseases of the lungs and pleural cavities: diagnostic criteria and proposed grading schema. Report of the Pneumoconiosis Committee of the College of American Pathologists and the National Institute for Occupational Safety and Health. Arch Pathol Lab Med. 1982;106:544-96.
77. International Labour Organization. Fourth International Pneumoconiosis Conference. In: Report of the Working Party on the Definition of Pneumoconiosis. Geneva, Switezerland: International Labour Organization; 1971.
78. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015;385:117-71.
79. Institute Data for Health Metrics and Evaluation. Disponível em: <http://www.thelancet.com/lancet/visualisations/cause-of-death>. Acesso em: 18 ago. 2015.
80. American Thoracic Society. Silicosis and Silicate Disease Committee. Diseases associated with exposure to silica and nonfibrous silicate minerals. Arch Pathol Lab Med. 1988;112:673-720.
81. Castranova V, Vallyathan V. Silicosis and coal workers' pneumoconiosis. Environ Health Perspect. 2000;108(Suppl 4):675-84.
82. Leung CC, Yu IT, Chen W. Silicosis. Lancet. 2012;379:2008-18.
83. Ribeiro FSN. O mapa da exposição à sílica no Brasil. Rio de Janeiro: UERJ, Ministério da Saúde; 2010. 94 p.
84. Antao VC, Pinheiro GA, Terra-Filho M, Kavakama J, Muller NL. High-resolution CT in silicosis: correlation with radiographic findings and functional impairment. J Comput Assist Tomogr. 2005;29:350-6.
85. Terra Filho M, Santos UP. Silicosis. J Bras Pneumol. 2006;32(Suppl 2):S41-7.
86. Churg A. Pathological reactions to inhaled particles and fibers. In: Genevois PA, De Vuyst P, eds. Imaging of occupational and environmental disorders of the chest. Heidelberg: Springer-Verlag; 2006. p. 11-30.
87. Arakawa H, Honma K, Saito Y, Shida H, Morikubo H, Suganuma N, et al. Pleural disease in silicosis: pleural thickening, effusion, and invagination. Radiology. 2005;236:685-93.
88. Arakawa H, Johkoh T, Honma K, Saito Y, Fukushima Y, Shida H, et al. Chronic interstitial pneumonia in silicosis and mix-dust pneumoconiosis: its prevalence and comparison of CT findings with idiopathic pulmonary fibrosis. Chest. 2007;131:1870-6.
89. Steenland K. One agent, many diseases: exposure-response data and comparative risks of different outcomes following silica exposure. Am J Ind Med. 2005;48:16-23.
90. Cooper GS, Miller FW, Germolec DR. Occupational exposures and autoimmune diseases. Int Immunopharmacol. 2002;2:303-13.
91. American Thoracic Society Committee of the Scientific Assembly on Environmental and Occupational Health. Adverse effects of crystalline silica exposure. Am J Respir Crit Care Med. 1997;155:761-8.
92. Otsuki T, Maeda M, Murakami S, Hayashi H, Miura Y, Kusaka M, et al. Immunological effects of silica and asbestos. Cell Mol Immunol. 2007;4:261-8.
93. Laney AS, Weissman DN. The classic pneumoconioses: new epidemiological and laboratory observations. Clin Chest Med. 2012;33:745-58.
94. Barboza CE, Winter DH, Seiscento M, Santos U de P, Terra Filho M. Tuberculosis and silicosis: epidemiology, diagnosis and chemoprophylaxis. J Bras Pneumol. 2008;34:959-66.
95. Kawano-Dourado LB, Carvalho CR, Santos UP, Canzian M, Coletta EN, Pereira CA, et al. Tunnel excavation triggering pulmonary sarcoidosis. Am J Ind Med. 2012;55:390-4.
96. Mannetje A, Steenland K, Attfield M, Boffetta P, Checkoway H, DeKlerk N, et al. Exposure-response analysis and risk assessment for silica and silicosis mortality in a pooled analysis of six cohorts. Occup Environ Med. 2002;59:723-8.
97. Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. Scand J Work Environ Health. 1997;23:311-6.

98. Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens – Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. Lancet Oncol. 2009;10:453-4.
99. Stayner L, Welch LS, Lemen R. The worldwide pandemic of asbestos-related diseases. Annu Rev Public Health. 2013;34:205-16.
100. Landrigan PJ. Asbestos: still a carcinogen. N Engl J Med. 1998;338:1618-9.
101. Marsili D, Comba P. Asbestos case and its current implications for global health. Ann Ist Super Sanita. 2013;49:249-51.
102. Kamp DW, Weitzman SA. The molecular basis of asbestos induced lung injury. Thorax. 1999;54:638-52.
103. Hein MJ, Stayner LT, Lehman E, Dement JM. Follow-up study of chrysotile textile workers: cohort mortality and exposure-response. Occup Environ Med. 2007;64:616-25.
104. Stayner LT, Kuempel E, Gilbert S, Hein M, Dement J. An epidemiologic study of the role of chrysotile asbestos fiber dimensions in determining respiratory disease risk in exposed workers. Occup Environ Med. 2008;65(9):613-9.
105. Algranti E. Occupational lung diseases in Brazil. In: Banks D, Parker JE, eds. Occupational lung diseases: an international perspective. Philadelphia: Chapman & Hall; 1998:105-15.
106. American Thoracic Society. Diagnosis and initial management of nonmalignant diseases related to asbestos. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170:691-715.
107. Algranti E, Mendonca EM, DeCapitani EM, Freitas JB, Silva HC, Bussacos MA. Non-malignant asbestos-related diseases in Brazilian asbestos-cement workers. Am J Ind Med. 2001;40:240-54.
108. King TE. Asbestosis. 2008. Disponível em: <www.uptodate.com>. Acesso em: 9 ago. 2015.
109. Cugell DW, Kamp DW. Asbestos and the pleura: a review. Chest. 2004;125:1103-17.
110. Remy-Jardin M, Sobaszek A, Duhamel A, Mastora I, Zanetti C, Remy J. Asbestos-related pleuropulmonary diseases: evaluation with low-dose four-detector row spiral CT. Radiology. 2004;233:182-90.
111. Akira M, Yamamoto S, Inoue Y, Sakatani M. High-resolution CT of asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis. AJR Am J Roentgenol. 2003;181:163-9.
112. International Labour Office. Guidelines for the use of ILO International Classification of Radiographs of Pneumoconioses (Revised editon 2011). Geneva, International Labour Office. 2011.
113. Guidotti TL, Miller A, Christiani DC, Wagner G, Balmes J, Harber P, et al. Nonmalignant asbestos-related disease: diagnosis and early management. Clinical Pulmonary Medicine. 2007;14:82-92.
114. Wolff H, Vehmas T, Oksa P, Rantanen J, Vainio H. Asbestos, asbestosis, and cancer, the Helsinki criteria for diagnosis and attribution 2014: recommendations. Scand J Work Environ Health. 2015;41:5-15.
115. De Vuyst P, Karjalainen A, Dumortier P, Pairon JC, Monsó E, Brochard P, et al. Guidelines for mineral fibre analyses in biological samples: report of the ERS Working Group. European Respiratory Society. Eur Respir J. 1998;11:1416-26.
116. Paris C, Galateau-Salle F, Creveuil C, Morello R, Raffaelli C, Gillon JC, et al. Asbestos bodies in the sputum of asbestos workers: correlation with occupational exposure. Eur Respir J. 2002;20:1167-73.
117. Genevois P, DeVuyst, P. Non-malignant asbestos-related pleural disorders. In: Genevois P, DeVuyst P, eds. Imaging of occupational and environmental disorders of the chest. Heidelber: Springer-Verlag; 2006. p. 223-38.
118. Lynch DA, Gamsu G, Aberle DR. Conventional and high resolution computed tomography in the diagnosis of asbestos-related diseases. Radiographics. 1989;9:523-51.
119. Petsonk EL, Rose C, Cohen R. Coal mine dust lung disease. New lessons from old exposure. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187:1178-85.
120. Laney AS, Weissman DN. Respiratory diseases caused by coal mine dust. J Occup Environ Med. 2014;56(Suppl 10):S18-22.
121. Attfield MD, Kuempel ED. Mortality among U.S. underground coal miners: A 23-year follow-up. Am J Ind Med. 2008.
122. Akira M. Other Uncommun Pneumoconioses. In: Genevois PA, De Vuyst P, eds. Imaging of occupational and environmental disorders of the chest. Heidelber: Springer-Verlag; 2006:263-79.
123. Schreiber J, Koschel D, Kekow J, Waldburg N, Goette A, Merget R. Rheumatoid pneumoconiosis (Caplan's syndrome). Eur J Intern Med. 2010;21:168-72.
124. Verschakelen J, Genevois P. Coal Workers's Pneumoconioses. In: Genevois PA, De Vuyst P. Imaging of occupational and environmental disorders of the chest. Heidelberg: Springer-Verlag; 2006. p. 195-205.
125. De Capitani EM, Algranti E, Handar AM, Altemani AM, Ferreira RG, Balthazar AB, et al. Wood charcoal and activated carbon dust pneumoconiosis in three workers. Am J Ind Med. 2007;50:191-6.
126. Hamilton RF Jr., Thakur SA, Holian A. Silica binding and toxicity in alveolar macrophages. Free Radic Biol Med. 2007.
127. Cassel SL, Eisenbarth SC, Iyer SS, Sadler JJ, Colegio OR, Tephly LA, et al. The Nalp3 inflammasome is essential for the development of silicosis. Proc Natl Acad Sci USA. 2008;105:9035-40.
128. Dostert C, Petrilli V, Van Bruggen R, Steele C, Mossman BT, Tschopp J. Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica. Science. 2008;320:674-7.
129. Hornung V, Bauernfeind F, Halle A, Samstad EO, Kono H, Rock KL, et al. Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization. Nat Immunol. 2008;9:847-56.
130. Ding M, Huang C, Lu Y, Bowman L, Castranova V, Vallyathan V. Involvement of protein kinase C in crystalline silica-induced activation of the MAP kinase and AP-1 pathway. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2006;290:L291-7.
131. Gulumian M, Borm PJ, Vallyathan V, Castranova V, Donaldson K, Nelson G, et al. Mechanistically identified suitable biomarkers of exposure, effect, and susceptibility for silicosis and coal-worker's pneumoconiosis: a comprehensive review. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2006;9:357-95.
132. Mossman BT, Churg A. Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:1666-80.
133. Huaux F. New developments in the understanding of immunology in silicosis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2007;7:168-73.
134. Peeters PM, Perkins TN, Wouters EF, Mossman BT, Reynaert NL. Silica induces NLRP3 inflammasome activation in human lung epithelial cells. Part Fibre Toxicol. 2013;10:3.
135. Greenberg MI, Waksman J, Curtis J. Silicosis: a review. Dis Mon. 2007;53:394-416.
136. Honma K, Abraham JL, Chiyotani K, De Vuyst P, Dumortier P, Gibbs AR, et al. Proposed criteria for mixed-dust pneumoconiosis: definition, descriptions, and guidelines for pathologic diagnosis and clinical correlation. Hum Pathol. 2004;35:1515-23.
137. Nagelschmidt G. The relation between lung dust and lung pathology in pneumoconiosis. Br J Ind Med. 1960;17:247-59.
138. Ministério da Saúde. Pneumoconioses. Série A, Normas técnicas e manuais. In: Ministério da Saúde; 2006. 76 p.
139. Mayer A, Hamzeh N. Beryllium and other metal-induced lung disease. Curr Opin Pulm Med. 2015;21:178-84.
140. Kelleher P, Pacheco K, Newman LS. Inorganic dust pneumonias: the metal-related parenchymal disorders. Environ Health Perspect. 2000;108(Suppl 4):685-96.
141. Balmes JR, Abraham JL, Dweik RA, Fireman E, Fontenot AP, Maier LA, et al. An official American Thoracic Society statement: diagnosis and management of beryllium sensitivity and chronic beryllium disease. Am J Respir Crit Care Med. 2014;190:e34-59.
142. Newman LS, Mroz MM, Balkissoon R, Maier LA. Beryllium sensitization progresses to chronic beryllium disease: a longitudinal study of disease risk. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171:54-60.
143. Rosenman K, Hertzberg V, Rice C, Reilly MJ, Aronchick J, Parker JE, et al. Chronic beryllium disease and sensitization at a beryllium processing facility. Environ Health Perspect. 2005;113:1366-72.
144. Madl AK, Unice K, Brown JL, Kolanz ME, Kent MS. Exposure-response analysis for beryllium sensitization and chronic beryllium disease among workers in a beryllium metal machining plant. J Occup Environ Hyg. 2007;4:448-66.
145. Muller-Quernheim J, Gaede KI, Fireman E, Zissel G. Diagnoses of chronic beryllium disease within cohorts of sarcoidosis patients. Eur Respir J. 2006;27:1190-5.
146. Lynch D. Imaging of beryllium-related diseases. In: Genevois PA, De Vuyst P, eds. Imaging of occupational and environmental disorders of the chest. Heidelberg: Springer-Verlag; 2006. p. 249-56.
147. Verschakelen J, Nemery, B. Hard metal and cobalt disease. In: Genevois PA, De Vuyst P. Imaging of occupational and environmental disorders of the chest. Heidelberg: Springer-Verlag; 2006. p. 257-61.
148. Davis G. Mineral-induced lung disease in modern industry. Part 2: Sensitizing metals. Clinical Pulmonary Medicine. 2006;13:103-10.
149. Naqvi AH, Hunt A, Burnett BR, Abraham JL. Pathologic spectrum and lung dust burden in giant cell interstitial pneumonia (hard metal disease/cobalt pneumonitis): review of 100 cases. Arch Environ Occup Health. 2008;63:51-70.
150. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography: an increasing source of radiation exposure. N Engl J Med. 2007;357:2277-84.
151. Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ, Land CE, Little JB, et al. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100:13761-6.
152. Fink JN, Ortega HG, Reynolds HY, Cormier YF, Fan LL, Franks TJ, et al. Needs and opportunities for research in hypersensitivity pneumonitis. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171:792-8.
153. Lacasse Y, Girard M, Cormier Y. Recent advances in hypersensitivity pneumonitis. Chest. 2012;142:208-17.
154. Barber CM, Burton CM, Hendrick DJ, Pickering CA, Robertson AS, Robertson W, et al. Hypersensitivity pneumonitis in workers exposed to metalworking fluids. Am J Ind Med. 2014;57:872-80.
155. Fishwick D. New occupational and environmental causes of asthma and extrinsic allergic alveolitis. Clin Chest Med. 2012;33:605-16.
156. Myers JL, Tazelaar HD. Challenges in pulmonary fibrosis: 6 – Problematic granulomatous lung disease. Thorax. 2008;63:78-84.
157. Brauner M, Brillet P-Y, Guillon F. Hipersensitivity pneumonitis. In: Genevois P, DeVuyst P, ed. Imaging of occupational and environmental disorders of the chest. Heidelberg: Springer-Verlag; 2006. p. 281-95.
158. Bonella F, Bauer PC, Griese M, Ohshimo S, Guzman J, Costabel U. Pulmonary alveolar proteinosis: new insights from a single-center cohort of 70 patients. Respir Med. 2011;105:1908-16.
159. Cummings KJ, Donat WE, Ettensohn DB, Roggli VL, Ingram P, Kreiss K. Pulmonary alveolar proteinosis in workers at an indium processing facility. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181:458-64.
160. Menzies D, Joshi R, Pai M. Risk of tuberculosis infection and disease associated with work in health care settings. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11:593-605.

161. Ho PL, Becker M, Chan-Yeung MM. Emerging occupational lung infections. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11:710-21.
162. Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. Br J Ind Med. 1955;12:81-6.
163. International Agency for Research on Cancer. A review of human carcinogens. Volume 100, Part E: Personal habits and indoor cobustions/IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France. 2009.
164. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol 1- 105. Disponível em: <http://monographs.iarc.fr>. Acesso em: 9 ago. 2015.
165. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015;65:87-108.
166. World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. World Health Organization; 2009.
167. Ministério da Saúde/Instituto Nacional do Câncer. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>. Acesso em: 9 ago. 2015.
168. Hecht SS. Cigarette smoking and lung cancer: chemical mechanisms and approaches to prevention. Lancet Oncol. 2002;3:461-9.
169. BTS statement on malignant mesothelioma in the UK, 2007. Thorax. 2007;62(Suppl 2):ii1-ii19.
170. Peto J, Decarli A, La Vecchia C, Levi F, Negri E. The European mesothelioma epidemic. Br J Cancer. 1999;79:666-72.
171. Hodgson JT, McElvenny DM, Darnton AJ, Price MJ, Peto J. The expected burden of mesothelioma mortality in Great Britain from 2002 to 2050. Br J Cancer. 2005;92:587-93.
172. Pedra F, Silva PO, Mattos IE, Castro HA. Mesothelioma mortality rate in Brazil, 1980 to 2010. Revista Brasileira de Cancerologia. 2014;60:199-206.
173. Henley SJ, Larson TC, Wu M, Antao VC, Lewis M, Pinheiro GA, et al. Mesothelioma incidence in 50 states and the District of Columbia, United States, 2003-2008. Int J Occup Environ Health. 2013;19:1-10.
174. Park EK, Takahashi K, Hoshuyama T, Cheng TJ, Delgermaa V, Le GV, et al. Global magnitude of reported and unreported mesothelioma. Environ Health Perspect. 2011;119:514-8.
175. Lin RT, Takahashi K, Karjalainen A, Hoshuyama T, Wilson D, Kameda T, et al. Ecological association between asbestos-related diseases and historical asbestos consumption: an international analysis. Lancet. 2007;369:844-9.
176. Boffetta P. Epidemiology of environmental and occupational cancer. Oncogene. 2004;23:6392-403.
177. Bruno C, Comba P, Zona A. Adverse health effects of fluoro-edenitic fibers: epidemiological evidence and public health priorities. Ann N Y Acad Sci. 2006;1076:778-83.
178. Donaldson K, Murphy FA, Duffin R, Poland CA. Asbestos, carbon nanotubes and the pleural mesothelium: a review of the hypothesis regarding the role of long fibre retention in the parietal pleura, inflammation and mesothelioma. Part Fibre Toxicol. 2010;7:5.
179. Carbone M, Ly BH, Dodson RF, Pagano I, Morris PT, Dogan UA, et al. Malignant mesothelioma: facts, myths, and hypotheses. J Cell Physiol. 2012;227:44-58.
180. Hubbs AF, Mercer RR, Benkovic SA, Harkema J, Sriram K, Schwegler-Berry D, et al. Nanotoxicology – a pathologist's perspective. Toxicol Pathol. 2011;39:301-24.
181. Camus P, Nemery B. A novel cause for bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: exposure to paint aerosols in textile workshops. Eur Respir J. 1998;11:259-62.
182. Cummings KJ, Nakano M, Omae K, Takeuchi K, Chonan T, Xiao YL, et al. Indium lung disease. Chest. 2012;141:1512-21.
183. Turcotte SE, Chee A, Walsh R, Grant FC, Liss GM, Boag A, et al. Flock worker's lung disease: natural history of cases and exposed workers in Kingston, Ontario. Chest. 2013;143:1642-8.
184. Boag AH, Colby TV, Fraire AE, Kuhn C 3rd, Roggli VL, Travis WD, et al. The pathology of interstitial lung disease in nylon flock workers. Am J Surg Pathol. 1999;23:1539-45.
185. Ghio AJ, Funkhouser W, Pugh CB, Winters S, Stonehuerner JG, Mahar AM, et al. Pulmonary fibrosis and ferruginous bodies associated with exposure to synthetic fibers. Toxicol Pathol. 2006;34:723-9.
186. Weiland DA, Lynch DA, Jensen SP, Newell JD, Miller DE, Crausman RS, et al. Thin-section CT findings in flock worker's lung, a work-related interstitial lung disease. Radiology. 2003;227:222-31.
187. Song Y, Li X, Du X. Exposure to nanoparticles is related to pleural effusion, pulmonary fibrosis and granuloma. Eur Respir J. 2009;34:559-67.

Distúrbios Respiratórios do Sono

20

Pedro Rodrigues Genta
Geraldo Lorenzi Filho

SUMÁRIO

Figura 1. Espectro dos distúrbios respiratórios obstrutivos do sono.

Introdução

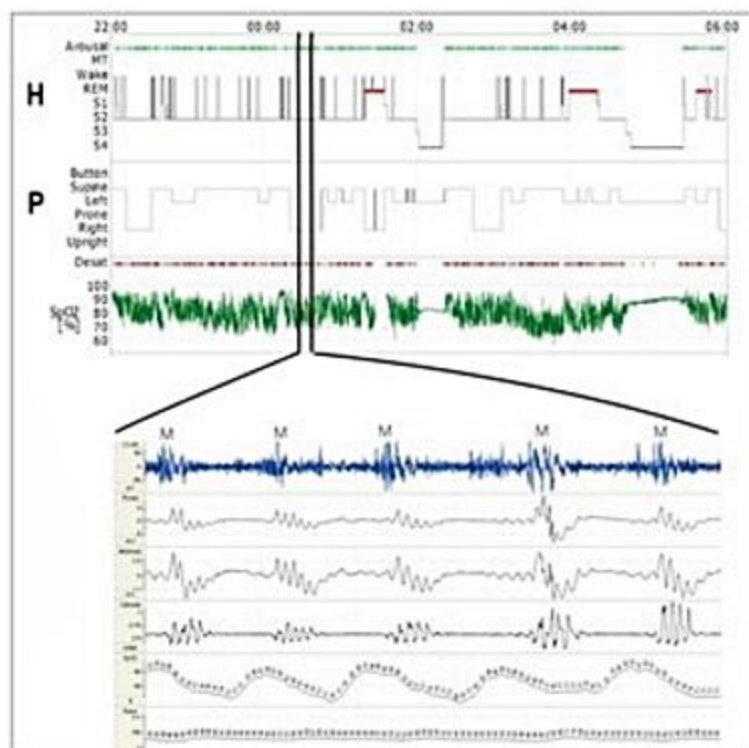
Os distúrbios respiratórios do sono são caracterizados por anormalidades da respiração durante o sono e podem ser classificados em distúrbios obstrutivos (apneia obstrutiva), distúrbios de origem central (apneia central) e distúrbios associados à hipoventilação. Os obstrutivos (apneia obstrutiva do sono) são os mais comumente encontrados na prática clínica. Eles resultam de uma obstrução parcial ou completa e recorrente da via aérea superior durante o sono. O ronco é o achado clínico mais observado nos pacientes com distúrbios respiratórios obstrutivos do sono. Fazem parte do espectro obstrutivo do sono as síndromes da resistência da via aérea superior, da apneia obstrutiva do sono (AOS) e da hipoventilação da obesidade (Figura 1).

Por outro lado, a apneia central do sono é caracterizada por ausência de esforço respiratório durante as paradas respiratórias. A apneia central do sono pode ser dividida didaticamente em hipercápnicas e não hipercápnicas. As hipercápnicas são associadas às doenças neuromusculares e deformidades torácicas, lesões do sistema nervoso central e hipoventilação central congênita (mal de Ondine), enquanto as não hipercápnicas são relacionadas à apneia central primária do sono (idiopática), apneia central associada à respiração de Cheyne-Stokes e apneia central associada à altitude[1].

Resistência da via aérea superior

A síndrome da resistência da via aérea superior caracteriza-se pela redução do fluxo aéreo causado por aumento da resistência da via aérea, difícil de ser encontrado pela monitoração convencional do fluxo aéreo. É possível identificar aumento progressivo do esforço respiratório por manometria esofágica, que culmina com um microdespertar. As consequências são similares à da AOS.

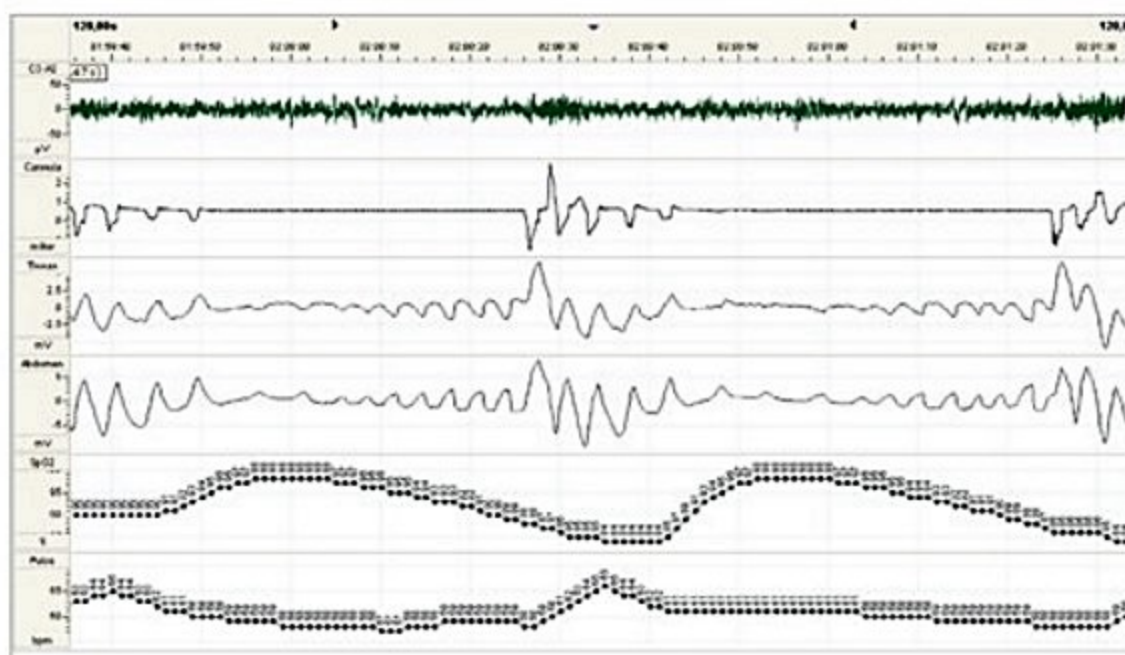
Apneia obstrutiva do sono

A AOS é definida pela obstrução total (apneia) ou parcial (hipopneia) recorrente da via aérea superior durante o sono. O método diagnóstico de referência é a polissonografia noturna (Figura 2), que monitora continuamente

■ **Figura 2.** Resumo da polissonografia de um indivíduo do sexo masculino, de 63 anos, com IAH de 87 eventos/hora. Note a fragmentação do sono com despertares frequentes (hipnograma) e a variação da oxi-hemoglobina. Na figura de baixo, um recorte de 3 minutos mostrando apneias obstrutivas consecutivas, associadas à dessaturação e terminando com um microdespertar (M). H: hipnograma; P: posição; SpO_2: oximetria de pulso; M: microdespertares; C3-A2: eletroencefalografia; cannula: fluxo respiratório por sensor de pressão nasal; tórax/abdome: cintas para monitorização de movimentação torácica e abdominal; SpO_2: oximetria de pulso; *pulse*: frequência cardíaca derivada do oxímetro de pulso.

durante a noite vários parâmetros, incluindo eletroencefalograma, eletro-oculograma, respiração e eletrocardiograma. Ela contabiliza o número de pausas completas (apneias obstrutivas, mistas ou centrais [Figuras 3 a 5]) ou reduções parciais da respiração (hipopneias [Figura 6]). O número de eventos respiratórios (apneias + hipopneias) dividido pelas horas de sono, também denominado índice de apneia e hipopneia (IAH), é o principal parâmetro para o diagnóstico e a determinação da gravidade dos distúrbios respiratórios. Os critérios diagnósticos da AOS estão descritos no Quadro 1.

■ **Quadro 1.** Critérios diagnósticos de apneia obstrutiva do sono (AOS)

Deve-se preencher os itens A e B ou C Pelo menos uma das seguintes características se aplica: i. O paciente se queixa de sonolência diurna, sono não reparador, cansaço ou insônia ii. O paciente acorda engasgado, sufocado ou com falta de ar iii. O parceiro de cama refere que o paciente apresenta ronco alto, interrupções da respiração ou ambos durante o sono iv. O paciente tem diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica, distúrbio do humor, disfunção cognitiva, doença coronariana, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca congestiva, fibrilação atrial ou diabete melito tipo 2 Polissonografia demonstrando: i. Cinco ou mais eventos respiratórios obstrutivos (i. e., apneias obstrutivas e mistas, hipopneias ou RERA) por hora de sono ii. Evidência de esforço respiratório durante parte ou todo o evento respiratório (recomenda-se manometria esofágica no caso dos RERA)
Ou Polissonografia demonstrando: i. 15 ou mais eventos respiratórios (i.e., apneias obstrutivas e mistas, hipopneias ou RERA) por hora de sono ii. Evidência de esforço respiratório durante parte ou todo evento respiratório (recomenda-se manometria esofágica no caso dos RERA)

Fonte: The International Classification of Sleep Disorders[38].
RERA: Respiratory-related arousal (despertar relacionado a esforço respiratório)

■ **Figura 3.** Apneia obstrutiva. Observa-se a ausência de fluxo e a persistência de esforço respiratório associada à queda da saturação da oxi-hemoglobina (SpO_2). C3-A2: eletroencefalografia; cannula: fluxo respiratório por sensor de pressão nasal; tórax/abdome: cintas para monitorização de movimentação torácica e abdominal; SpO_2: oximetria de pulso; pulse: frequência cardíaca derivada do oxímetro de pulso.

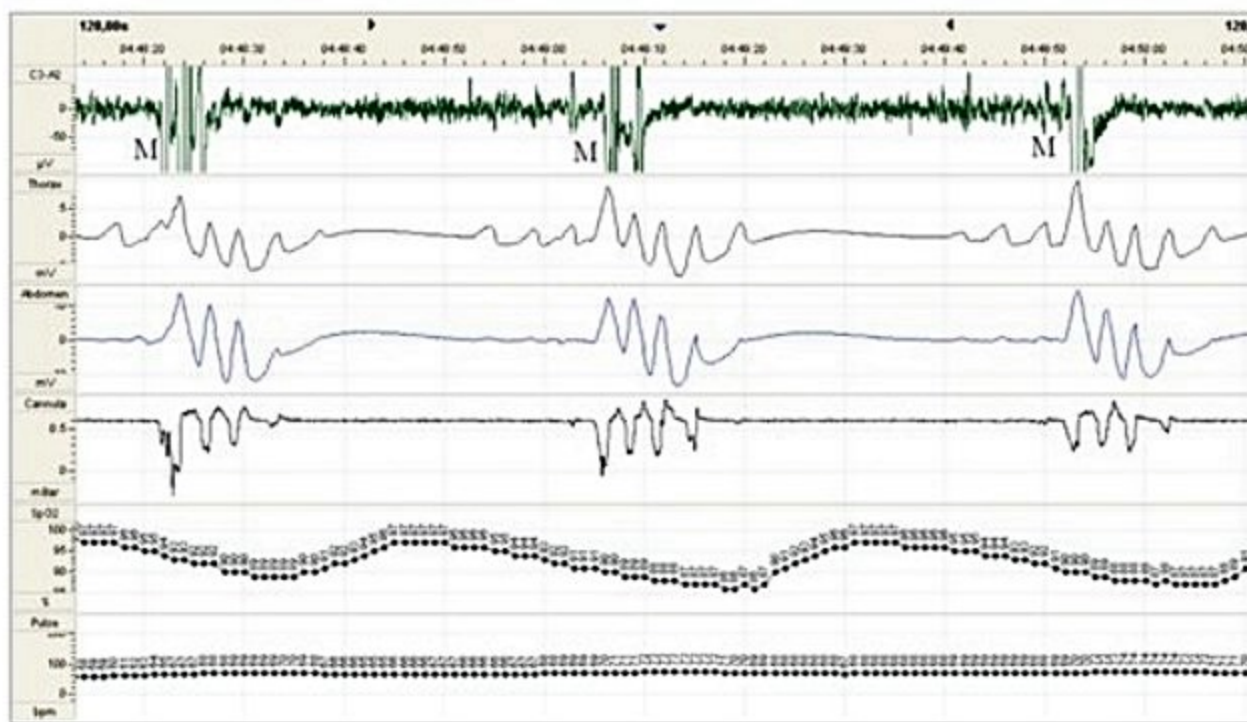



Figura 4. Apneia mista. Observa-se a ausência do fluxo aéreo e duas fases do esforço respiratório: na primeira, ausente; na segunda, presente, terminando com um microdespertar (M). Há ainda queda da saturação da oxi-hemoglobina (SpO_2). C3-A2: eletroencefalografia; cannula: fluxo respiratório por sensor de pressão nasal; tórax/abdome: cintas para monitorização de movimentação torácica e abdominal; SpO_2: oximetria de pulso; pulse: frequência cardíaca derivada do oxímetro de pulso.

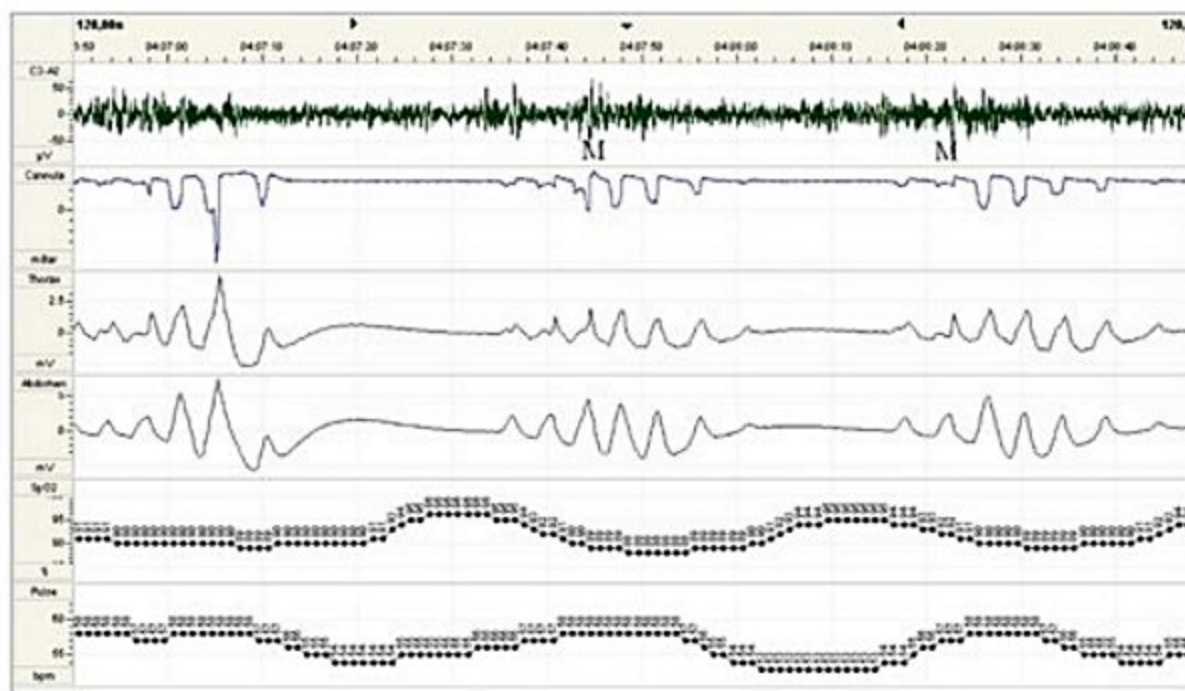



Figura 5. Apneia central. Observa-se a ausência do fluxo aéreo e do esforço respiratório associada à queda da saturação da oxi-hemoglobina (SpO_2), terminando com um microdespertar (M). C3-A2: eletroencefalografia; cannula: fluxo respiratório por sensor de pressão nasal; tórax/abdome: cintas para monitorização de movimentação torácica e abdominal; SpO_2: oximetria de pulso; pulse: frequência cardíaca derivada do oxímetro de pulso.

Epidemiologia

Em um estudo epidemiológico conduzido na cidade de São Paulo, Tufik et al. estimaram a prevalência de AOS na população adulta[1]. Utilizando como definição de AOS índice de apneia e hipopneia >15, foi observada prevalência de 9,6% entre as mulheres e 24,8% entre os homens. Esse estudo também demonstrou que a prevalência da AOS aumenta de forma progressiva nos adultos (Figura 7). Além disso, há predomínio no sexo masculino até sexta década. Após a menopausa, a prevalência no sexo feminino se aproxima do sexo masculino.

A progressão da AOS foi avaliada no *Sleep Heart Health Study*, no qual se observou um aumento de 2,6 eventos/hora por ano[2].

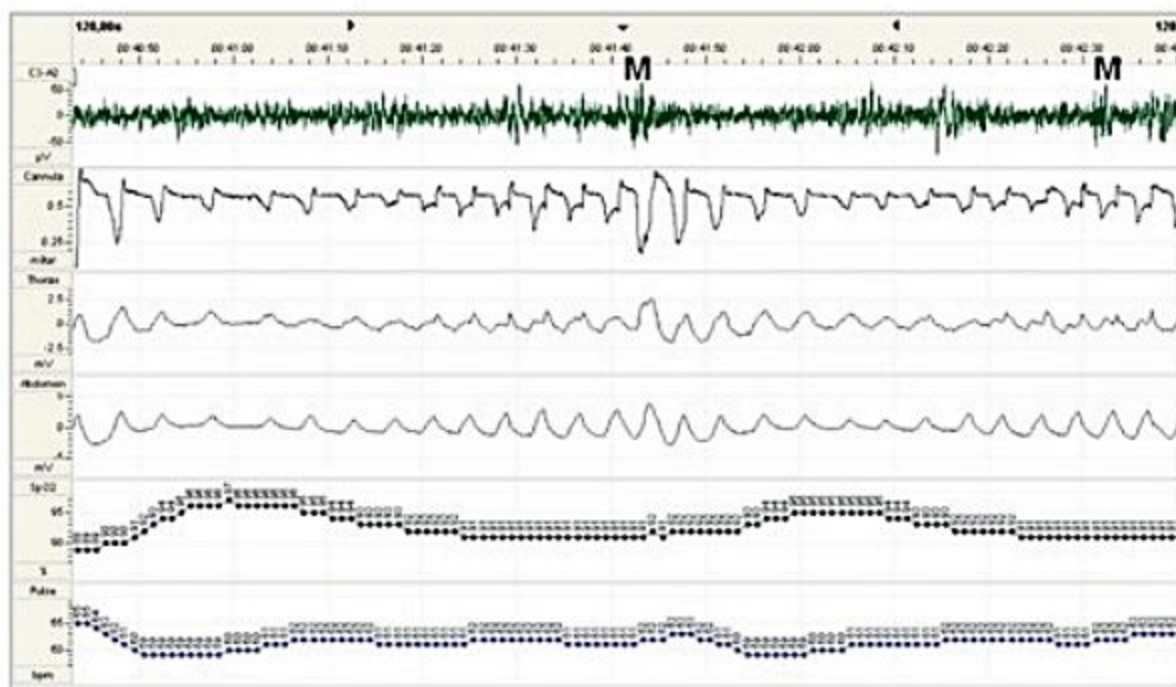



Figura 6. Hipopneia. Observa-se a redução do fluxo e a persistência de esforço respiratório, queda da saturação da oxi-hemoglobina (SpO_2), terminando com um microdespertar (M). C3-A2: eletroencefalografia; cannula: fluxo respiratório por sensor de pressão nasal; tórax/abdome: cintas para monitorização de movimentação torácica e abdominal; SpO_2: oximetria de pulso; pulse: frequência cardíaca derivada do oxímetro de pulso.

Apresentação clínica

A sintomatologia dos pacientes com apneia obstrutiva do sono é variável. Foram descritas recentemente três diferentes apresentações clínicas entre pacientes diagnosticados com AOS. Em uma delas, os pacientes apresentam-se com sintomas de dificuldade para dormir (dificuldade para iniciar e manter o sono, sono agitado) em outro, predomina a sonolência excessiva e, no outro, os pacientes são muito pouco sintomáticos. Pacientes portadores de doença cardiovascular tiveram maior probabilidade de se apresentar com poucos sintomas[3]. Esse estudo confirma que a apresentação clínica da apneia do sono é variável e não há boa correlação entre a gravidade da apneia (índice de apneia e hipopneia) e os sintomas.

Sinais e sintomas devem ser percebidos pelo profissional de saúde, pelo paciente ou por seu parceiro, a fim de se identificar a AOS (Quadro 2). Além disso, um alto índice de suspeita deve ser usado entre pacientes com comorbidades como hipertensão arterial, insuficiência coronariana, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), fibrilação atrial, acidente vascular cerebral (AVC) e diabete melito tipo 2. Entrevistar o familiar ou parceiro é essencial, pois os sintomas de sonolência e de ronco são frequentemente ignorados ou subestimados pelo paciente. O ronco é um sintoma comum em adultos, acometendo mais de 50% dos homens de meia idade[4]. Ocorre, em geral, durante a inspiração em decorrência da redução do calibre da via aérea. Apesar de nem sempre ser patológico, o ronco é o sintoma de alerta para pacientes e familiares para os distúrbios respiratórios do sono, estando presente em quase todos os pacientes portadores de AOS. O ronco alto e frequente, que em geral perturba o companheiro ou companheira, é um sinal de alerta e está associado com maior probabilidade de AOS. Da mesma forma, ronco irregular é um outro sinal importante. Pausas respiratórias durante o sono, presenciadas pelo parceiro ou familiar, são os sintomas mais específicos.

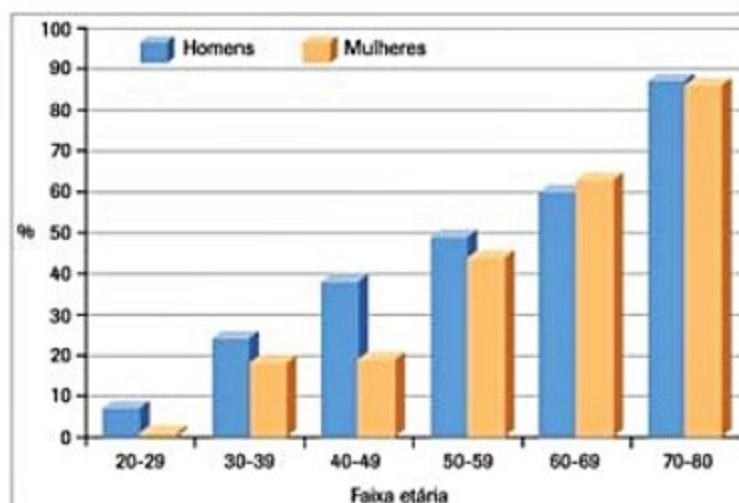



Figura 7. Prevalência da apneia do sono conforme a idade e gênero. Observa-se que a prevalência no sexo masculino é maior antes dos 50 anos. Após este período, coincidindo com a menopausa, a prevalência das mulheres se assemelha à dos homens.
Fonte: adaptada de Tufik et al.[1]

Sonolência diurna é uma consequência da AOS causada por um sono fragmentado e não reparador e representa outro sintoma cardinal da doença[5]. A sonolência diurna excessiva pode ser facilmente detectada por meio da escala de sonolência de Epworth[6] que avalia a chance de o indivíduo cochilar em oito situações distintas (Quadro 3). Um escore acima de 10 indica sonolência excessiva. A sonolência diurna isolada deve ser interpretada com cautela, pois pode ocorrer em diversas outras patologias

Quadro 2. Sinais e sintomas de apneia obstrutiva do sono

Sintomas diurnos
- Sonolência diurna ou fadiga
- Dificuldade de concentração
- Comprometimento de memória recente
- Depressão
- Cefaleia
- Impotência sexual

Sintomas noturnos
- Ronco alto
- Engasgos
- Sufocamento
- Apneias presenciadas
- Despertares
- Insônia
- Noctúria

Condições associadas
- Hipertensão arterial sistêmica
- Acidente vascular cerebral
- Diabete melito
- Uso de álcool
- Menopausa
- História familiar de apneia obstrutiva do sono
- Hipertensão pulmonar
- Hipotireoidismo
- Acidentes automobilísticos

Sinais
- Obesidade central
- Estreitamento da orofaringe
- Retrognatia
- Macroglossia
- Hiperplasia tonsilar
- Escore de Mallampati elevado
- Circunferência cervical aumentada

Fonte: Adaptada Ye et al.[3]

e situações. Indivíduos privados de sono, com hipotireoidismo, depressão, portadores de movimentação periódica de pernas ou narcolepsia podem, por exemplo, apresentar hiper-sonolência (Quadro 4). Acidentes automobilísticos podem ocorrer em razão da hiper-sonolência diurna. Outros sintomas associados à AOS incluem fadiga, noctúria, impotência sexual, cefaleia matinal e insônia.

As mulheres se distinguem dos homens na apresentação clínica de AOS pela maior incidência de sintomas como insônia, cansaço, cefaleia e depressão, comuns em portadoras de AOS e infrequentes nos homens. Neles, sonolência excessiva, ronco e pausas respiratórias são mais comuns. As mulheres são, em geral, mais obesas que os homens com AOS de mesma gravidade. Isso reflete a distribuição de gordura, que é central nos homens (conferindo maior propensão a AOS). Por outro lado, as mulheres têm deposição de gordura periférica (do tipo ginecoide) e, portanto, são relativamente protegidas da AOS. Entretanto, mulheres na pós-menopausa, não mais protegidas pelos hormônios, desenvolvem AOS com menor peso quando comparadas com mulheres na pré-menopausa ou sob reposição hormonal[7].

Indivíduos com obesidade central e circunferência cervical aumentada (maior que 38 cm nas mulheres e 43 cm nos homens) possuem maior risco de desenvolverem AOS. Cerca de 40% dos indivíduos com índice de massa corpórea (IMC) maior que 40%, e 50% daqueles com IMC maior que 50 têm AOS[8]. Indivíduos de origem asiática portadores de AOS têm IMC menor que os de raça branca[9]. Tal achado deve estar relacionado à maior porcentagem de gordura corpórea entre os asiáticos e à diferença na definição de obesidade entre eles (IMC > 25 kg/m^2) em comparação aos caucasianos (IMC > 30 kg/m^2). Cerca de 70% dos indivíduos com AOS têm sobrepeso ou obesidade. Isso indica que quase um terço do total de portadores são obesos. Nos pacientes sem obesidade, anormalidades craniofaciais, instabilidade do centro respiratório, incapacidade de ativação da musculatura dilatadora da faringe, hipervolemia (insuficiência cardíaca ou renal) podem estar envolvidas[10].

A apneia do sono é comum em familiares de portadores da doença. Pillar et al. encontraram AOS em 41%

Quadro 3. Escala de sonolência de Epworth

Situação	Chance de cochilar			
	0	1	2	3
Sentado e lendo				
Assistindo televisão				
Sentado em um lugar público (p. ex., sala de espera, cinema, igreja)				
Como passageiro de trem, carro ou ônibus, andando 1 hora sem parar				
Deitando-se à tarde para descansar, quando as circunstâncias permitem				
Sentado e conversando com alguém				
Sentado calmamente após o almoço (sem álcool)				
Digirindo um carro enquanto para por alguns minutos ao pegar trânsito intenso				

0 = nenhuma chance de cochilar
1 = pequena chance de cochilar
2 = moderada chance de cochilar
3 = alta chance de cochilar

Quadro 4. Diagnóstico diferencial de sonolência diurna

Narcolepsia
Movimentação periódica de pernas
Privação de sono
Depressão
Doenças neurológicas
Hipotireoidismo
Abuso de álcool
Medicamentos

de filhos de portadores da síndrome[11]. Além de sugerir uma herança genética, certamente com influência comportamental, o questionamento da história familiar auxilia na identificação desses pacientes. Diversos questionários foram desenvolvidos para auxiliar a identificação de pacientes com AOS. O questionário de Berlin, por exemplo (Quadro 2), é de fácil aplicação e foi inicialmente testado numa população de cuidados primários. Nesse estudo, observou-se sensibilidade de 86% e especificidade de 77% para o diagnóstico de AOS[12].

A AOS acarreta em perda da qualidade de vida, depressão e está relacionada a acidentes automobilísticos, fato altamente importante para motoristas profissionais[13]. A AOS está também associada a várias doenças cardiovasculares, em particular, a hipertensão arterial sistêmica. Nesse contexto, a existência de uma doença cardiovascular já diagnosticada aumenta a probabilidade da presença de AOS.

Fisiopatologia

A faringe é uma estrutura complexa composta de mais de 20 músculos e participa de diversas funções como a fonação, a deglutição e a respiração. A faringe humana é mais alongada que a de outros mamíferos, o que deve se relacionar ao desenvolvimento da fonação. Como consequência, a faringe é propensa ao colapso, particularmente durante o sono, quando há um relaxamento fisiológico da musculatura. Para que ocorra obstrução da via aérea, a interação entre predisposição anatômica e distúrbio no mecanismo neuromuscular que controla a patência da faringe parece necessária[14].

Algumas alterações anatômicas como hipertrofia tonsilar, retrognatia e outras estruturas craniofaciais foram associadas ao aumento do risco de AOS. O aumento da circunferência cervical e deposição de gordura ao redor das vias aéreas, associado à obesidade central, reduz o diâmetro delas e eleva o risco de colapso[15]. A obesidade também leva ao aumento do volume da língua, principal estrutura da faringe. A língua tende a se expandir caudalmente nos indivíduos obesos, deslocando o hioide e levando a aumento do comprimento da faringe[16]. A obesidade também leva à redução dos volumes pulmonares, que se acentua durante o sono. Essa redução diminui a tração da faringe pela traqueia, podendo torná-la mais propensa ao colapso[17].

Diversos músculos dilatadores da faringe são ativados de forma contínua (tensor palatino) ou intermitente (genioglosso) durante o ciclo respiratório e se contrapõem à tendência ao colapso desta durante a inspiração em indivíduos normais, quando é gerada pressão negativa intratorácica. Alterações desse mecanismo protetor parecem estar envolvidas na patogênese da AOS[10]. A atividade do genioglosso e do tensor palatino, por exemplo, é maior em portadores de AOS que em indivíduos normais durante a vigília e é reduzida após a aplicação de pressão positiva. Essa hiperatividade muscular pode representar uma compensação ao menor diâmetro da faringe nos portadores de AOS. Acredita-se que a redução da atividade muscular durante o sono diminua a ação estabilizadora da patência da faringe e propicie ao colapso[18]. Pode haver ainda lesão muscular e nervosa provocada pela oclusão e reabertura repetida da faringe, o que prejudicaria a ativação reflexa dos seus dilatadores durante a inspiração e a apneia[19].

Outro mecanismo que parece estar envolvido na patogênese da apneia obstrutiva do sono é a propensão em acordar durante o sono (limiar de despertar). Após um despertar, é comum haver hiperventilação momentânea. Se houver queda suficiente da concentração de CO_2 no sangue (abaixo do limiar de apneia), uma apneia central se seguirá. Uma vez que há redução do tônus dos músculos dilatadores da faringe na vigência de hipocapnia, haveria tendência a colapso da faringe. Além disso, indivíduos com baixo limiar de despertar acordam antes de haver tempo hábil para que haja recrutamento adequado dos dilatadores da faringe[10]. Nesses casos, o uso de sedativos pode facilitar o recrutamento dos dilatadores da faringe[20].

Consequências da AOS

Mortalidade

Estudos epidemiológicos seugerem que a AOS está associada a maior mortalidade[21,22]. O excesso de risco atribuído à AOS parece ser decorrente da maior incidência de doenças cardiovasculares e câncer, como descrito a seguir.

Metabólicas

A AOS foi relacionada à intolerância a glicose, diabete e síndrome metabólica em estudos experimentais em animais e seres humanos[23]. Poucas evidências existem quanto ao efeito do tratamento da AOS nos distúrbios metabólicos.

Câncer

Estudos epidemiológicos e experimentais sugeriram associação entre AOS e câncer. Dados do *Wisconsin Sleep Cohort* mostraram maior mortalidade por câncer em portadores de AOS[24]. Em estudos com modelos animais, a hipóxia intermitente aumenta a progressão de tumores[25]. Não se conhece o impacto do tratamento da AOS na incidência e progressão do câncer.

Acidentes

A AOS leva a maior risco de acidentes automobilísticos e o tratamento reverte, pelo menos parcialmente, o excesso de risco[13].

Consequências cardiovasculares da AOS

Sabe-se atualmente que a AOS está associada a doenças cardiovasculares não somente por conta de uma agregação de fatores de risco (como sexo masculino, obesidade e sedentarismo). Existe um número crescente de evidências de que a AOS contribui para a gênese de várias doenças cardiovasculares. Marin et al. avaliaram o prognóstico cardiovascular na AOS após 10 anos de diagnósticos. Por motivos éticos, o estudo não foi randomizado, porém os pacientes puderam aceitar ou recusar o tratamento padrão com uso de pressão positiva contínua na via aérea (CPAP – *continuous positive airway pressure*), capaz de eliminar a AOS. A morbidade e a mortalidade cardiovasculares foram significativamente maior nos indivíduos portadores de AOS grave sem tratamento quando comparados aos tratados adequadamente[26]. Nesse estudo, a mortalidade aumentada nos pacientes com AOS grave foi devida a infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral. Esses dados sugerem, portanto, que a AOS não tratada contribui para o aumento de mortalidade.

Hipertensão arterial sistêmica

A AOS é reconhecida como fator de risco independente para hipertensão, sendo a principal causa secundária de hipertensão[27]. Estudos experimentais em animais mostraram elevação da pressão arterial após indução de apneias obstrutivas durante o sono que normalizou após o reestabelecimento de respiração normal[28]. Estudos epidemiológicos longitudinais também mostraram maior incidência de hipertensão em portadores de AOS[29,30]. Por outro lado, o tratamento da AOS com CPAP reduziu o risco de desenvolvimento de hipertensão[29]. Em estudo prospectivo randomizado, placebo-controlado, o tratamento com pressão positiva (CPAP), comparando níveis terapêuticos e subterapêuticos de CPAP, revelou redução da pressão arterial, mais pronunciada nos pacientes com AOS grave[31].

Insuficiência coronariana

Em uma análise transversal do *Sleep Heart Health Study*, Shahar et al. mostraram associação entre AOS e insuficiência coronariana[32]. No longo prazo, pacientes com AOS sem tratamento e insuficiência coronariana tiveram maior mortalidade quando comparados com aqueles que foram tratados[33].

Acidente vascular cerebral

Dados prospectivos do *Wisconsin Sleep Cohort* indicaram que um IAH $\geq$ 20 foi associado ao aumento de quatro vezes do risco de acidente vascular cerebral (AVC), durante acompanhamento de 4 anos[34]. Dados do *Sleep Heart Health Study* também mostraram maior incidência de AVC entre portadores de AOS[35].

Insuficiência cardíaca congestiva

Existem evidências de que a AOS aumenta a incidência de ICC[36]. Kaneco et al., em um estudo prospectivo randomizado envolvendo 24 pacientes com AOS e portadores de ICC com FEVE menor que 45%, mostraram melhora da FEVE e redução da pressão arterial no grupo para tratamento com CPAP após 30 dias[37]. Tal observação corrobora o impacto negativo da AOS em indivíduos portadores de ICC. Nesses pacientes, a AOS deve sempre ser lembrada e investigada, pois seu tratamento pode ter grande impacto, inclusive prognóstico[38].

Diagnóstico

O diagnóstico dos distúrbios respiratórios do sono deve ser feito por meio da monitoração do sono do indivíduo com sinais e sintomas sugestivos. A polissonografia noturna é o exame de escolha para o diagnóstico. Durante o exame avaliam-se simultaneamente o fluxo aéreo por meio de termistor ou cânula de pressão, saturação de oxigênio, esforço ventilatório por meio de cinta torácica e abdominal, eletroencefalografia, eletromiografia submentoniana e tibial.

Considera-se apneia obstrutiva a ausência de fluxo aéreo durante pelo menos 10 segundos, acompanhada da persistência de esforço respiratório caracterizado pela monitoração do movimento torácico e abdominal (Figura 3). A hipopneia é definida pela redução incompleta do fluxo aéreo (30 a 50%), acompanhada de consequências fisiológicas como dessaturação e despertar (Figura 6). A apneia central caracteriza-se pela concomitância de ausência de fluxo aéreo e de esforço respiratório (Figura 5). Na apneia mista (Figura 4), observa-se um período inicial igual ao da apneia central, transformando-se, em seguida, em obstrutiva.

O IAH, calculado pela soma dos episódios de apneia e hipopneia dividido pelo número de horas de sono, quantifica a gravidade da AOS. Classifica-se AOS como leve quando o IAH é de 5 a 15 eventos/hora; de 15 a 30, moderada, e grave, maior que 30. A Figura 2 exemplifica um indivíduo do sexo masculino, 63 anos, com IAH = 87 eventos/hora.

As primeiras medidas para o tratamento da RCS envolvem a otimização da medicação. A administração de oxigênio atenua a RCS, porém não melhora a qualidade de vida e a função cardíaca. O tratamento com CPAP noturno pode aumentar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo, reduzir o refluxo mitral e a atividade simpática diurna e melhorar a qualidade de vida[39]. No entanto, um estudo prospectivo randomizado não evidenciou melhora da sobrevida em pacientes portadores de RCS[35]. Uma análise pós-hoc desse estudo mostrou que pacientes que tiveram supressão das apneias tiveram melhora de prognóstico[40].

Tratamento

Nos indivíduos com sobrepeso ou obesidade, o tratamento da AOS envolve inicialmente a perda de peso. A polissonografia pode revelar predominância dos eventos obstrutivos na posição supina, razão pela qual essa posição deve ser evitada durante o sono. Costurar um objeto no dorso do pijama pode ajudar o paciente a evitar essa posição. A abstinência ao álcool pode atenuar o relaxamento das vias aéreas superiores.

O CPAP é o tratamento de escolha para AOS moderada e grave. A adesão ao CPAP varia, conforme o estudo, de 65 a 80% e pode ser considerada boa em comparação ao tratamento de outras doenças crônicas[41]. Os pacientes mais sintomáticos são os que melhor aderem ao tratamento. A orientação e suporte inicial são fundamentais para otimizar a adesão ao tratamento. O tratamento dos sintomas nasais deve anteceder o início do uso do dispositivo. A máscara nasal deve ser a primeira opção por levar a maior adesão, maior eficácia e estar associada a menos efeitos colaterais[42].

Dispositivos intraorais para avanço mandibular foram desenvolvidos para o tratamento da AOS e são uma boa alternativa ao CPAP para pacientes com apneia leve a moderada. Os dispositivos intraorais são em geral bem tolerados e associados à boa adesão[43].

O tratamento cirúrgico pode ser indicado nos casos de falha terapêutica com CPAP. Diversas técnicas cirúrgicas que abordam diferentes níveis da faringe foram descritos. Porém, o resultado cirúrgico é variável[44].

A terapia miofuncional aborda exercícios da orofaringe para o tratamento da apneia do sono e ronco. Alguns estudos mostraram melhora da gravidade de pacientes com AOS leve a moderada, além de melhora do ronco[45].

O tratamento da AOS é importante na prevenção e nos cuidados de doenças cardiovasculares. A utilização de CPAP diminui a incidência de hipertensão[29], reduz os níveis pressóricos de indivíduos hipertensos portadores da doença[31], melhora a FEVE em pacientes com ICC e AOS[37] e diminui a mortalidade cardiovascular[26].

Síndrome da hipoventilação da obesidade

A síndrome da hipoventilação da obesidade (SHO) ou síndrome de Pickwick é definida como obesidade (IMC > 30 kg/m²) associada à hipoventilação alveolar ($PaCO_2$ > 45 mmHg) enquanto acordado, excluindo-se outras causas de hipoventilação[46].

Epidemiologia

Não há estudos epidemiológicos que analisem especificamente a prevalência dessa doença. Em um estudo que avaliou pacientes internados com IMC ≥ 35 kg/m², 31% deles apresentavam hipoventilação não explicada por outros motivos. Naqueles com IMC ≥ 50 kg/m², 48% tinham hipoventilação[47]. Apesar de os homens terem maior risco para AOS, isso não tem sido descrito na SHO.

Quadro clínico

Os portadores de SHO podem apresentar hipersonolência, fadiga, hipoxemia, dispneia, cefaleia, déficit de memória e dificuldade de concentração. Ronco alto e pausas respiratórias também podem ser observados. Apesar de a instalação da SHO ser lenta, a apresentação como insuficiência respiratória aguda hipercápnica não é rara. O exame físico pode revelar cianose e sinais de *cor pulmonale*, que é secundário à hipertensão pulmonar associada à hipoxemia crônica[48]. Durante o exame físico, deve-se ficar atento para outras causas de hipoventilação, como cifoescoliose, doença pulmonar obstrutiva crônica ou miopatia. Na investigação laboratorial, a gasometria arterial é obrigatória, sendo o achado de hipercapnia necessário para o diagnóstico. Pela alta prevalência de hipoventilação em obesos, sugere-se que seja realizada uma gasometria arterial em todos aqueles que apresentarem hipoxemia (pela oximetria de pulso). O hemograma é essencial para afastar poliglobulia, assim como o TSH para afastar hipotireoidismo. A espirometria é importante para identificar pacientes com doença pulmonar obstrutiva grave ou doença restritiva além da obesidade. As pressões inspiratória e expiratória máximas avaliam a força muscular respiratória e podem apontar para miopatia ou doença diafragmática. A radiografia de tórax é indicada para identificar anormalidades torácicas ou sugerir paresia ou paralisia diafragmática. Já a polissonografia não é necessária para o diagnóstico da SHO, porém é importante para avaliar o distúrbio respiratório do sono associado. Pode ser útil também para titular o tratamento com dispositivo de pressão positiva.

Fisiopatologia

Os mecanismos envolvidos na gênese da SHO ainda não são totalmente conhecidos. No entanto, há três componentes principais: relacionados à mecânica pulmonar alterada, à anormalidade do controle central da ventilação e aos distúrbios respiratórios do sono[48].

A complacência da caixa torácica e dos volumes pulmonares e, em particular, a capacidade residual e o volume de reserva funcionais, estão reduzidos em pacientes obesos. Como consequência, há a possibilidade de colapso de pequenas vias aéreas e o potencial desenvolvimento de limitação ao fluxo expiratório, represamento aéreo e auto-PEEP. Este último aumentaria o trabalho respiratório, já substancialmente aumentado pela obesidade[49] Some-se a isso o aumento da resistência da via aérea superior encontrada durante a vigília nos pacientes portadores de SHO[50]. A força muscular também se encontra diminuída nesses pacientes, assim como a *endurance*[51]. A perda de peso leva à melhora dos volumes pulmonares e à normalização do desempenho muscular[52].

A resposta ventilatória à hipóxia e à hipercapnia encontram-se atenuadas em pacientes com SHO. Entretanto, ainda não está claro se a quimiorresponsividade reduzida é primária ou consequência da hipoxemia e da hipercapnia crônicas[49]. O tratamento com pressão posi-

tiva, no entanto, é capaz de recuperar, pelo menos parcialmente, a quimiorresponsividade. Pacientes eucápnicos submetidos à hipercapnia aguda durante o sono retêm bicarbonato compensatoriamente, mas eliminam o excesso de bicarbonato durante a vigília. No entanto, pode haver transição de hipercapnia aguda para crônica se pequenas quantidades de bicarbonato são retidas e não eliminadas pelos rins[49].

A maioria dos pacientes portadores de SHO apresenta distúrbios respiratórios do sono, apesar de este não ser necessário para o diagnóstico[49]. O papel da AOS na gênese da SHO torna-se evidente quando se analisa a normalização da hipoxemia e da hipercapnia com o uso de dispositivo de pressão positiva durante a noite[46]. Foi demonstrado ainda que a hipoxemia sustentada leva a atraso do microdespertar relacionado a apneia, o que pode agravar a hipoventilação[53].

Os mecanismos relacionados às alterações no controle da ventilação dos portadores de SHO não são totalmente conhecidos. No entanto, há evidências de que substâncias como a leptina e neuromoduladores como a adenosina e o ácido gama-aminobutírico estejam envolvidos. A leptina é um hormônio relacionado ao controle do apetite e do gasto energético. A deficiência de leptina em ratos leva à obesidade e à hipercapnia. Entretanto, níveis elevados de leptina são encontrados em pacientes com SHO, o que leva à suspeita de resistência à leptina nesses pacientes[54].

Tratamento

O tratamento da SHO é fundamental pela alta mortalidade associada à doença e é diferente na descompensação aguda e na sua fase crônica, mais estável. Na sala de emergência, eles devem ser prontamente identificados, pois a oxigenioterapia pode levar à acentuação da hipercapnia e de narcose.

A perda de peso deve sempre ser orientada, com mudança nos hábitos alimentares e o exercício físico, essenciais para o processo. A SHO pode ser indicação isolada para a cirurgia bariátrica. Nesse caso, a adaptação de dispositivo de pressão positiva e seu uso no perioperatório são necessários para a redução dos riscos associados à cirurgia.

Inicialmente, a traqueostomia foi usada para o tratamento da SHO. Hoje, porém, é pouco utilizada por conta do desenvolvimento dos dispositivos de pressão positiva. A maioria dos pacientes normaliza os níveis de hipercapnia apenas com a traqueostomia, sugerindo que a obstrução recorrente da via aérea superior durante o sono tem papel fisiopatológico importante.

Estimulantes respiratórios como a progesterona e a teofilina foram pouco estudados e, por isso, não são indicados no momento.

Duas modalidades de dispositivos de pressão positiva podem ser utilizadas para o tratamento da SHO. O CPAP (dispositivo de pressão positiva contínua das vias aéreas) é indicado no tratamento da SHO e comprovadamente melhora a hipercapnia. Embora não proporcione aumento imediato da ventilação alveolar, alivia a fadiga da musculatura respiratória, pois impede a obstrução recorrente da via aérea superior. O BiPAP (dispositivo de pressão positiva em dois níveis das vias aéreas) proporciona aumento imediato da ventilação alveolar e, portanto, da CO_2 arterial. É o tratamento de escolha para a redução mais rápida da CO_2 em pacientes com insuficiência respiratória aguda[49].

Apneia central

Outra forma de apneia durante o sono é a de origem central, na qual ocorre pausa respiratória associada a ausência de esforço respiratório (Figura 5). Duas formas de apneia central podem ser identificadas: a hipercápnica e a não hipercápnica. Na primeira, encontram-se as patologias de origem neuromuscular, as deformidades torácicas e outras situações associadas a hipoventilação alveolar. A apneia central não hipercápnica cursa, na realidade, com hipocapnia na maioria das vezes. Esses indivíduos apresentam, por exemplo, hiperventilação por hipóxia ou congestão pulmonar. É importante lembrar que o controle da respiração durante o sono não REM se dá predominantemente por estímulo dos quimiorreceptores, especialmente pelo CO_2. Diante de queda da $PaCO_2$ abaixo de um certo limiar, a apneia ocorre pela interrupção do estímulo central para ventilação. Tal queda pode ser idiopática ou associada a diversas patologias como AVC, hipotireoidismo, acromegalia e insuficiência renal crônica[55].

A respiração de Cheyne-Stokes (RCS), que consiste num padrão respiratório crescendo-decrescendo, seguido de uma pausa respiratória (Figura 8), é comumente encontrada em pacientes portadores de ICC e é marcador de pior prognóstico. Na polissonografia, deve-se observar um índice de apneia e hipopneia central maior que 10 eventos/hora, associado ao padrão acima descrito. Os fatores de risco mais importantes são: sexo masculino, hipocapnia, fibrilação atrial e idade maior que 60 anos[55].

A RCS ocorre por conta da estimulação vagal provocada pela congestão pulmonar e por aumento da quimiossensibilidade de receptores centrais e periféricos, levando à hiperventilação. Quando há queda da $PaCO_2$ abaixo do nível necessário para o estímulo da respiração, ocorre desenvolvimento de apneia de origem central, que perdura até a $PaCO_2$ atingir o gatilho para desencadear a respiração. A duração da fase respiratória subsequente é inversamente proporcional ao débito cardíaco, o que reflete o atraso na transmissão de mudanças nas pressões parciais dos gases arteriais dos pulmões aos quimiorreceptores. A administração de CO_2 a 3% suprime a RCS, demonstrando a importância da hipocapnia em sua gênese[55].

A apneia central provoca distúrbios similares àqueles encontrados na obstrutiva. Há desenvolvimento de hipóxia, retenção de CO_2 e despertares, com consequente elevação da atividade simpática, além de elevação da pressão arterial e da frequência cardíaca e propensão a arritmias. O aumento do esforço respiratório entre as apneias

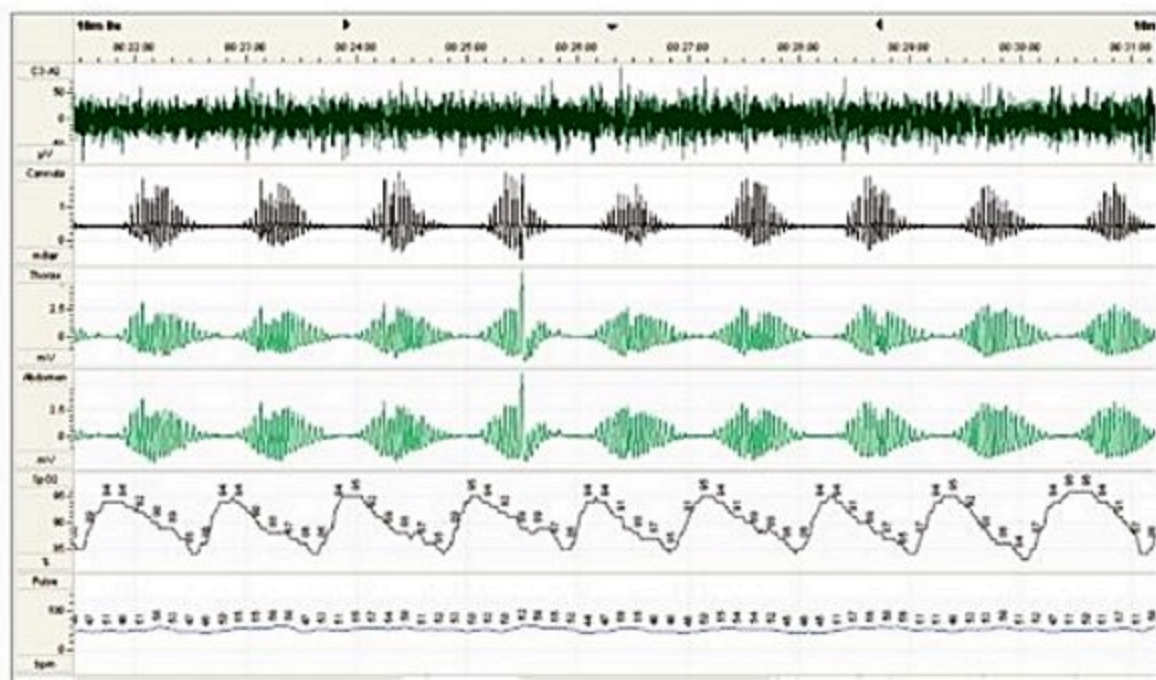



Figura 8. Respiração de Cheyne-Stokes. Observa-se o padrão crescendo-decrescendo do fluxo aéreo e do esforço respiratório associados à oscilação da saturação da oxi-hemoglobina (SpO_2).C3-A2: eletroencefalografia; cannula: fluxo respiratório por sensor de pressão nasal; tórax/abdome: cintas para monitorização de movimentação torácica e abdominal; SpO_2: oximetria de pulso; pulse: frequência cardíaca derivada do oxímetro de pulso.

diminui a pressão intratorácica e aumenta a pressão transmural do ventrículo esquerdo, levando ao aumento da pós-carga.

O maior significado clínico da RCS é sua associação com mortalidade. Pacientes portadores de ICC e RCS com IAH maior que 30 eventos/hora, têm prognóstico pior e independente da FEVE e da classificação funcional do New York Heart Association[56]. Pacientes com ventilação periódica enquanto acordados também têm pior prognóstico, independentemente de outros fatores de risco[57].

Considerações finais

Os distúrbios respiratórios do sono, em especial a apneia obstrutiva do sono, atingem uma parcela considerável da população, sobretudo indivíduos com sobrepeso e comorbidades cardiovasculares. Seu diagnóstico permite intervenções de notáveis impactos sobre a qualidade de vida do paciente e significativa redução de mortalidade, especialmente por causas cardiovasculares.

Referências bibliográficas

1. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei J, Bittencourt L. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. Sleep Med. 2010;11(5):441-6.
2. Young T, Peppard P, Gottlieb D. Epidemiology of obstructive sleep apnea – A population health perspective. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165(9):1217-39.
3. Ye L, Pien GW, Ratcliffe SJ, Björnsdottir E, Arnardottir ES, Pack AI, et al. The different clinical faces of obstructive sleep apnoea: a cluster analysis. Eur Respir J. 2014;44(6):1600-7.
4. Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Piana C. Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances. Sleep. 1980;3(3-4):221-4.
5. Patil S, Schneider H, Schwartz A, Smith P. Adult obstructive sleep apnea – Pathophysiology and diagnosis. Chest. 2007;132(1):325-37.
6. Johns M. A new method for measuring daytime sleepiness – the epworth sleepiness scale. Sleep. 1991;14(6):540-5.
7. Kapsimalis F, Kryger M. Gender and obstructive sleep apnea syndrome, part 2: Mechanisms. Sleep. 2002;25(5):499-506.
8. Kripke D, Ancoli Israel S, Klauber M, Wingard D, Mason W, Mullaney D. Prevalence of sleep-disordered breathing in ages 40-64 years: A population-based survey. Sleep. 1997;20(1):65-76.
9. Genta P, Marcondes B, Danzi N, Lorenzi G. Ethnicity as a risk factor for obstructive sleep apnea: comparison of Japanese descendants and white males in Sao Paulo, Brazil. Braz J Med Biolog Resea. 2008;41(8):728-33.
10. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. Lancet. 2014;383(9918):736-47.
11. Pillar G, Lavie P. Assessment of the role of inheritance in sleep-apnea syndrome. Am J Respirat Crit Care Med. 1995;151(3):688-91.
12. Netzer N, Stoohs R, Netzer C, Clark K, Strohl K. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. An Int Med. 1999; 131(7):485-91.
13. Strohl KP, Brown DB, Collop N, George C, Grunstein R, Han F, et al. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: sleep apnea, sleepiness, and driving risk in noncommercial drivers. An update of a 1994 Statement. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187(11):1259-66.
14. Patil S, Schneider H, Marx J, Gladmon E, Schwartz A, Smith P. Neuromechanical control of upper airway patency during sleep. J Appl Physiol. 2007;102(2):547-56.
15. Schwab R, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 168(5):522-530.
16. Genta PR, Schorr F, Eckert DJ, Gebrim E, Kayamori F, Moriya HT, et al. Upper airway collapsibility is associated with obesity and hyoid position. Sleep. 2014; 37(10).
17. Van de Graaff WB. Thoracic traction on the trachea: mechanisms and magnitude. J Appl Physiol. 1991;70(3):1328-36.
18. Mezzanotte W, Tangel D, White D. Waking genioglossal electromyogram in sleep-apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). J Clin Invest. 1992;89(5):1571-9.
19. Saboisky JP, Stashuk DW, Hamilton-Wright A, Carusona AL, Campana LM, Trinder J, et al. Neurogenic changes in the upper airway of patients with obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185(3):322-9.
20. Eckert DJ, Owens RL, Kehlmann GB, Wellman A, Rahangdale S, Yim-Yeh S, et al. Eszopiclone increases the respiratory arousal threshold and lowers the apnoea/hypopnoea index in obstructive sleep apnoea patients with a low arousal threshold. Clin Sci (Lond). 2011;120(12):505-14.
21. Young T, Finn L, Peppard P, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: Eighteen-year follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort. Sleep. 2008;31(8):1071-8.
22. Punjabi N, Caffo B, Goodwin J, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. PLoS Med. 2009;6(8):e1000132.
23. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. J Am Coll Cardiol. 2013;62(7):569-76.

24. Nieto FJ, Peppard PE, Young T, Finn L, Hla KM, Farre R. Sleep-disordered breathing and cancer mortality: results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186(2):190-4.
25. Almendros I, Wang Y, Becker L, Lennon FE, Zheng J, Coats BR, et al. Intermittent hypoxia-induced changes in tumor-associated macrophages and tumor malignancy in a mouse model of sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2014;189(5):593-601.
26. Marin J, Carrizo S, Vicente E, Agusti A. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet. 2005;365(9464):1046-53.
27. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. Hypertension. 2011;58(5):811-7.
28. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. J Clin Invest. 1997;99(1):106-9.
29. Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. JAMA. 2012;307(20):2169-76.
30. Peppard P, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. New Eng J Med. 2000; 342(19):1378-84.
31. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. Lancet. 2002;359(9302):204-10.
32. Shahar E, Whitney C, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the sleep heart health study. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163(1):19-25.
33. Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Loth S. Respiratory disturbance index – An independent predictor of mortality in coronary artery disease. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162(1):81-6.
34. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud J, Bradley T. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172(11): 1447-51.
35. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the Sleep Heart Health Study. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182(2):269-77.
36. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the Sleep Heart Health Study. Circulation. 2010;122(4): 352-60.
37. Kaneko Y, Floras J, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. N Engl J Med. 2003;348(13):1233-41.
38. Kasai T, Narui K, Dohi T, Yanagisawa N, Ishiwata S, Ohno M, et al. Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. Chest. 2008;133(3):690-6.
39. Lorenzi-Filho G, Genta PR, Figueiredo AC, Inoue D. Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure: causes and consequences. Clinics (Sao Paulo). 2005;60(4):333-44.
40. Arzt M, Floras J, Logan A, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, et al. Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure – A post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). Circulation. 2007;115(25):3173-80.
41. Sin D, Mayers I, Man G, Pawluk L. Long-term compliance rates to continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea – A population-based study. Chest. 2002;121(2):430-5.
42. de Andrade RG, Piccin VS, Nascimento JA, Viana FM, Genta PR, Lorenzi-Filho G. Impact of the type of mask on the effectiveness of and adherence to continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. J Bras Pneumol. 2014;40(6):658-68.
43. Sutherland K, Vanderveken OM, Tsuda H, Marklund M, Gagnadoux F, Kushida CA, et al. Oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: an update. J Clin Sleep Med. 2014;10(2):215-27.
44. Caples SM, Rowley JA, Prinsell JR, Pallanch JF, Elamin MB, Katz SG, et al. Surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults: a systematic review and meta-analysis. Sleep. 2010;33(10):1396-407.
45. Guimarães K, Drager L, Genta P, Marcondes B, Lorenzi-Filho G. Effects of oropharyngeal exercises on patients with moderate obstructive sleep apnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2009;179(10):962-6.
46. Mokhlesi B, Kryger MH, Grunstein RR. Assessment and management of patients with obesity hypoventilation syndrome. Proc Am Thorac Soc. 2008;5(2):218-25.
47. Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, Fedorowicz A, Gozansky WS, Gaudio JC, et al. Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. Am J Med. 2004;116(1):1-7.
48. Shetty S, Parthasarathy S. Obesity Hypoventilation Syndrome. Curr Pulmonol Rep. 2015;4(1):42-55.
49. Chau EH, Lam D, Wong J, Mokhlesi B, Chung F. Obesity hypoventilation syndrome: a review of epidemiology, pathophysiology, and perioperative considerations. Anesthesiology. 2012;117(1):188-205.
50. Lin CC, Wu KM, Chou CS, Liaw SF. Oral airway resistance during wakefulness in eucapnic and hypercapnic sleep apnea syndrome. Respir Physiol Neurobiol. 2004;139(2):215-24.
51. Lopata M, Onal E. Mass loading, sleep apnea, and the pathogenesis of obesity hypoventilation. Am Rev Respir Dis. 1982;126(4):640-5.
52. Weiner P, Waizman J, Weiner M, Rabner M, Magadle R, Zamir D. Influence of excessive weight loss after gastroplasty for morbid obesity on respiratory muscle performance. Thorax. 1998;53(1):39-42.
53. Hlavac MC, Catcheside PG, McDonald R, Eckert DJ, Windler S, McEvoy RD. Hypoxia impairs the arousal response to external resistive loading and airway occlusion during sleep. Sleep. 2006;29(5):624-31.
54. O'Donnell CP, Schaub CD, Haines AS, Berkowitz DE, Tankersley CG, Schwartz AR, et al. Leptin prevents respiratory depression in obesity. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159(5 Pt 1):1477-84.
55. Lorenzi-Filho G, Genta PR, Figueiredo AC, Inoue D. Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure: causes and consequences. Clinics. 2005; 60(4):333-44.
56. Lanfranchi P, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. Circulation. 1999;99(11):1435-40.
57. Leite J, Mansur A, de Freitas H, Chizola PR, Bocchi EA, Terra-Filho M, et al. Periodic breathing during incremental exercise predicts mortality in patients with chronic heart failure evaluated for cardiac transplantation. J Am Coll Cardiol. 2003;41(12):2175-81.
58. American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders. 3. ed. Westchester: AASM; 2014.

21 Doenças Pulmonares Órfãs

Glaucia Itamaro Heiden
Carolina Salim G. Freitas
Bruno Guedes Baldi

SUMÁRIO

Introdução

Algumas doenças da prática clínica pneumológica são raras, mas possuem características peculiares e potencial impacto em sintomas e qualidade de vida. Por isso, seu conhecimento é primordial para possibilitar suspeição clínica com consequente diagnóstico oportuno. Entre elas, destacam-se as doenças císticas e a proteinose alveolar pulmonar, sobre as quais discutiremos neste capítulo.

Histiocitose pulmonar de células de Langerhans

Células de Langerhans são células apresentadoras de antígenos da linhagem monocítica-macrofágica presentes em diversos epitélios, como o das vias aéreas. A histiocitose de células de Langerhans (HCL) caracteriza-se pela proliferação e infiltração das células de Langerhans nos órgãos afetados, como pele, pulmões, ossos, fígado, hipófise, linfonodos e tireoide[1,2].

Várias apresentações clínicas são descritas. Na população pediátrica, processos neoplásicos clonais são responsáveis por formas agudas disseminadas (síndrome de Letterer-Siwe) ou multifocais (síndrome de Hand-Schuller-Christian), ambas de prognóstico desfavorável[2]. Nos adultos, a HCL pode afetar um órgão isoladamente ou apresentar-se de forma multissistêmica. A HCL pulmonar é geralmente esporádica e ocorre quase exclusivamente em tabagistas, com carga tabágica de pelo menos 20 maços/ano.

A HCL pulmonar é uma condição rara, sua prevalência se aproxima de 3,5%, mas pode estar subestimada, já que muitos pacientes remitem espontaneamente ou têm diagnóstico por meio de achado radiológico[3]. A idade de diagnóstico tem pico entre 20 e 40 anos, atingindo igualmente homens e mulheres, com mediana de sobrevida de cerca de 12 anos[4]. As principais manifestações clínicas são tosse, dispneia, redução da capacidade/tolerância ao exercício até insuficiência respiratória, muitas vezes com prejuízo na qualidade de vida dos pacientes[3-6]. O diagnóstico da HCL pulmonar pode ser realizado pela combinação de achados clínicos e radiológicos compatíveis em um paciente tabagista. Na tomografia computadorizada (TC) de tórax, a combinação de lesões nodulares e císticas com predomínio em lobos superiores e médio e tendência a poupar seios costofrênicos é típica e suficiente para o diagnóstico[1] (Figura 1). Opacidades retículo-nodulares e de distorção arquitetural também podem ser encontradas em casos avançados[7]. Caso haja necessidade de realização de biópsia pulmonar, a abordagem cirúrgica é preferível[2].

Na patologia, a HCL pulmonar se apresenta com alterações focais, entremeadas por áreas de parênquima pulmonar normal, de distribuição difusa com predomínio bronquiolocêntrico, com presença de células de Langerhans organizadas em granulomas frouxos e de infiltrado linfocítico. Observam-se, em geral, lesões em estágios de evolução variados: inicialmente, ocorre invasão dos bronquíolos terminais e respiratórios e destruição das suas paredes, formando nódulos ricos em células inflamatórias. Esses progridem para nódulos fibróticos e, por fim, predominam alterações fibróticas estreladas margeando espaços císticos de tamanhos variados[2,8]. Por microscopia eletrônica, ocorre a visualização dos grânulos de Birbeck e, na imuno-histoquímica, observa-se a expressão dos antígenos S100 e CD1a na superfície das células de Langerhans[2].

Na prova de função pulmonar, redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) é a alteração mais frequente e precoce. Pode haver, ainda, distúrbio obstrutivo e/ou restritivo[1,4,9].

O acometimento extrapulmonar na HCL ocorre em aproximadamente 15% dos adultos e consiste em lesões ósseas, cutâneas ou diabete insipidus por infiltração hipofisária. Pneumotórax é uma das complicações mais co-

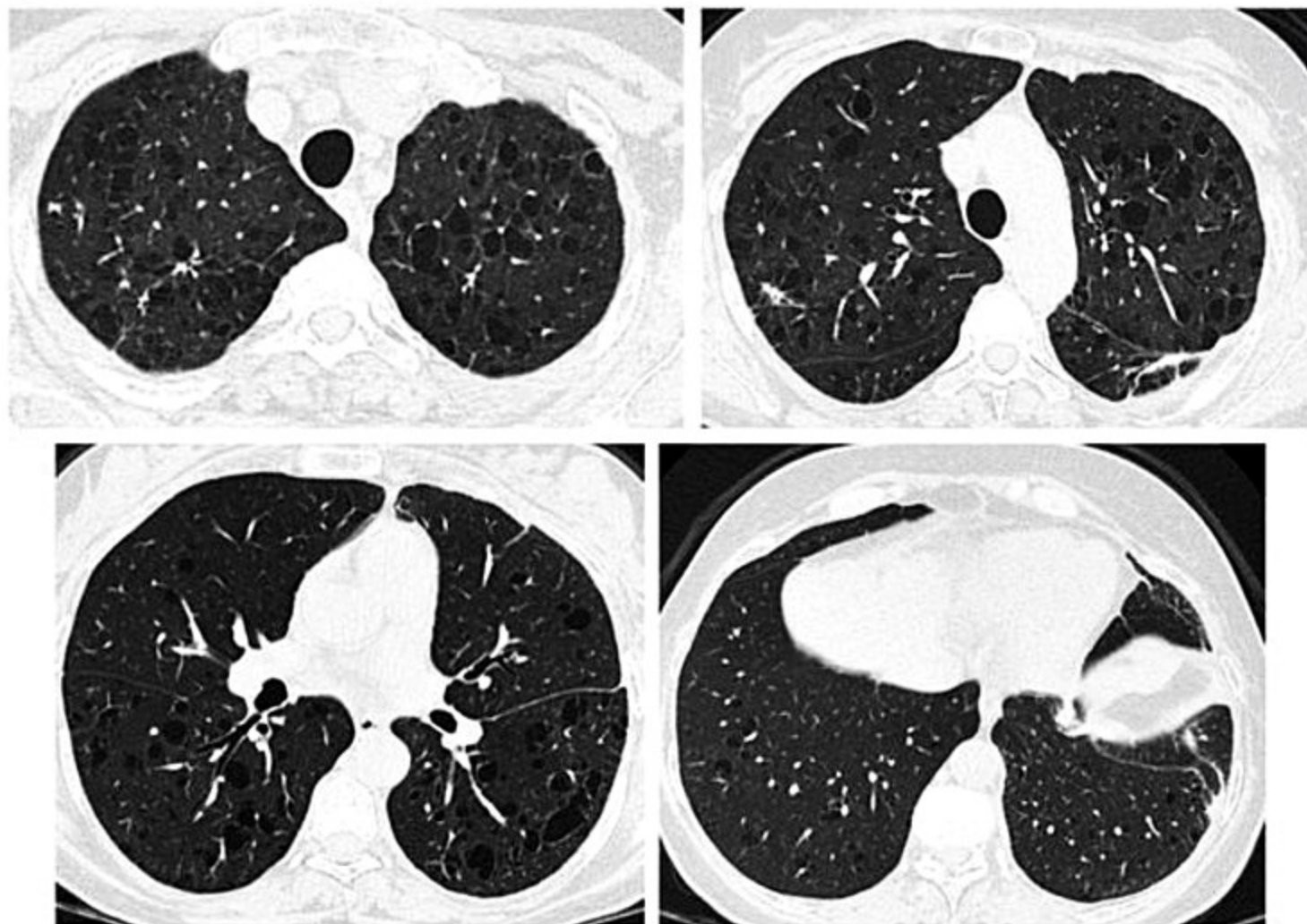



Figura 1 Tomografia de alta resolução do tórax de paciente tabagista com histiocitose de células de Langerhans: achado típico de cistos de tamanhos variados coexistindo com nódulos e seios costofrênicos relativamente poupados.
Fonte: Imagens cedidas pelo Grupo de Doenças Intersticiais Pulmonares do HCFMUSP.

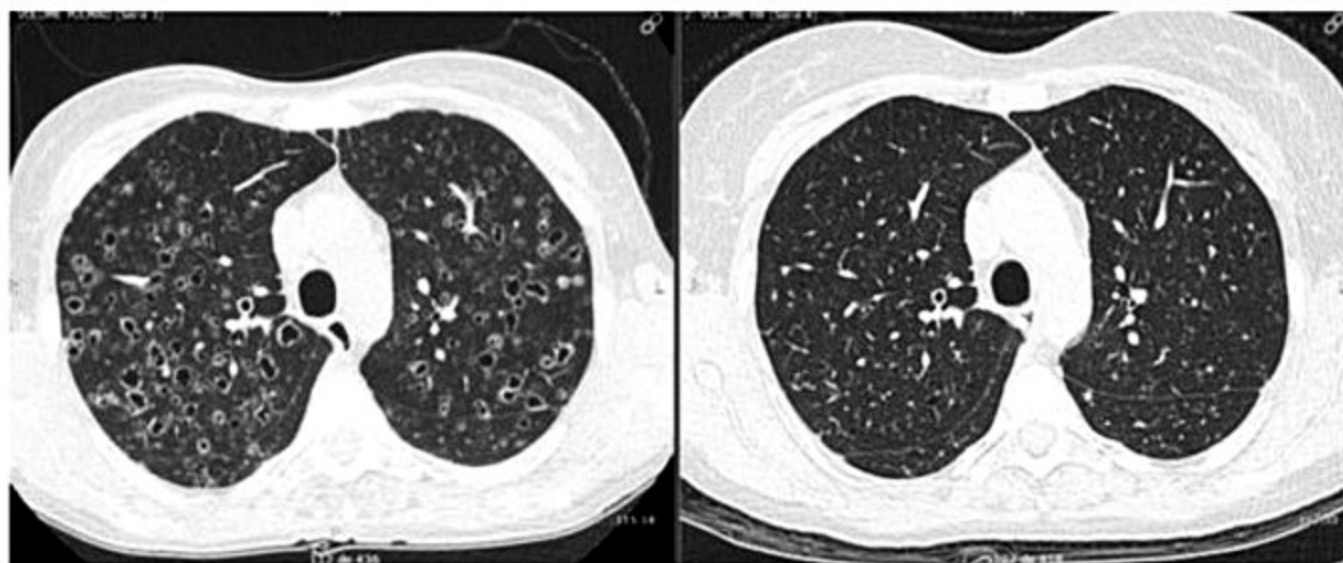



Figura 2 Tomografia de alta resolução do tórax de paciente com histiocitose de células de Langerhans ao diagnóstico e após 6 meses de cessação de tabagismo, com melhora importante das lesões císticas.
Fonte: Imagem cedida pelo Grupo de Doenças Intersticiais Pulmonares do HCFMUSP.

muns da HCL pulmonar, presente em 4 a 17% dos pacientes. As taxas de recorrências podem ser elevadas, principalmente se o tratamento dos episódios prévios for conservador[4,10].

O acometimento da circulação pulmonar na fisiopatologia da HCL pulmonar é conhecido e a doença pertence atualmente ao grupo 5 das causas de hipertensão pulmonar de etiologia multifatorial[9].

O tratamento da HCL pulmonar consiste primordialmente na cessação do tabagismo, com regressão ou estabilidade das lesões na maioria dos casos (Figura 2). Em caso de evolução desfavorável, corticosteroides e agen-

tes citotóxicos, como cladribina e etoposídeo, podem ser úteis. Transplante pulmonar deve ser considerado em casos avançados[4,11,12].

Linfangioleiomiomatose pulmonar

A linfangioleiomiomatose pulmonar (LAM) é uma rara doença de etiologia indeterminada, a qual acomete principalmente mulheres em idade reprodutiva, com prevalência de cerca de 1 para 1 milhão de habitantes[13-15]. A LAM pode ocorrer isoladamente ou associada ao complexo de esclerose tuberosa (CET)[13,14,16]. A doença é caracterizada por proliferação de células musculares lisas atípicas (células de LAM), sugerindo um comportamento de neoplasia de baixo grau, que leva à obstrução vascular e brônquica e à formação de cistos[17-22].

As principais manifestações clínicas são dispneia progressiva aos esforços, tosse seca, pneumotórax espontâneo recorrente, quilotórax, entre outras mais raras[13,15,23,24]. Na tomografia computadorizada (TC) de tórax, o achado característico é a presença de cistos difusos, regulares e de paredes finas. Os testes de função pulmonar podem ser normais com declínio progressivo e variável ao longo do tempo[13]. Redução da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLCO) é a alteração mais frequente e, na espirometria, mais comumente se observa padrão de obstrução ao fluxo aéreo, inclusive com possibilidade de resposta positiva ao teste de broncodilatação[14,25-29].

O diagnóstico definitivo de LAM pode ser obtido por:

- Associação entre os cistos pulmonares na TC de alta resolução e uma biópsia pulmonar, preferencialmente obtida por biópsia cirúrgica, mostrando achados patológicos de LAM.
- Achados característicos na TC de alta resolução e presença de qualquer uma das seguintes manifestações: angiomiolipoma renal, derrame pleural ou ascite quilosa, linfangioleiomioma ou envolvimento ganglionar por LAM, diagnóstico definitivo ou provável de CET[19,24,27].

A dosagem sérica de fator de crescimento vascular endotelial D (VEGF-D), um marcador de presença de linfangiogênese, tem ganhado espaço no auxílio ao diagnóstico, bem como na avaliação de progressão de doença. Atualmente, considera-se que o encontro de TC de tórax compatível associado à elevação do VEGF-D é suficiente para o diagnóstico de LAM.

A evolução da doença é bastante variável, desde pacientes assintomáticas até evolução progressiva com insuficiência respiratória e necessidade de transplante pulmonar. A sobrevida em estudos recentes tem se mostrado melhor que a descrita previamente e um estudo recente do HCFMUSP demonstrou que ela chega a 90% em 5 anos.

Várias medicações podem ser usadas na tentativa de controle da doença, como o uso de bloqueio hormonal e a doxiciclina (ambas mostrando resultados controversos). Atualmente, os inibidores da rapamicina em mamíferos (mTOR), como o sirolimo e o everolimo, têm trazido uma nova perspectiva na LAM, especialmente na melhora das manifestações extrapulmonares e na estabilização ou, eventualmente, na melhora da função pulmonar[33,34].

Quadro 1 Diferenças entre linfangioleiomiomatose e histiocitose X

	LAM	HX
Sexo	Feminino	Feminino ou masculino
Tabagismo	Sim ou não	Sim
Tomografia	Cistos difusos	Cistos poupam seio costofrênico
Sintomas	Pneumotórax	Dispneia

Proteinose alveolar pulmonar

O surfactante pulmonar, material composto por proteínas e lipídios, tem a função de manter a tensão superficial alveolar reduzida, prevenindo colapso alveolar ao fim da expiração. É produzido pelos pneumócitos tipo II e fagocitado por macrófagos alveolares ou reaproveitado por pneumócitos tipo II. A proteinose alveolar pulmonar (PAP) é uma doença gerada por um desbalanço entre produção e *clearance* do surfactante com consequente acúmulo alveolar de material lipoproteináceo amorfo. O fator estimulante de colônias granulócitos macrófagos (FSC-GM) atua na maturação dos macrófagos alveolares[35].

A PAP é uma doença rara, com manifestação clínica de tosse ou graus variados de dispneia e insuficiência respiratória. Além disso, o prejuízo na atividade macrofágica predispõe quadros infecciosos, como nocardiose, micobacterioses ou infecções fúngicas pulmonares[36].

De acordo com as etiologias possíveis, a PAP subdivide-se em congênita, condição muito rara e resultante de mutações nos genes do surfactante ou de receptores do FSC-GM; secundária, isto é, doenças reumatológicas, pneumoconioses e transplante de medula óssea alogênico; e forma adquirida, responsável por 90% dos casos com fisiopatologia autoimune com formação de anticorpos imunoglobulina G contra o FSC-GM[35,36].

O diagnóstico é feito a partir da combinação de tomografia de tórax, broncoscopia com lavado broncoalveolar e anatomia patológica. Na tomografia de tórax, o padrão típico de áreas de espessamento septal liso sobre vidro fosco com distribuição geográfica, chamado de pavimentação em mosaico (Figura 3)[37]. Esse achado de imagem não é patognomônico da PAP e demanda diagnóstico diferencial com edema agudo de pulmão, hemorragia alveolar, pneumocistose e adenocarcinoma de crescimento lepídico[38].

A broncoscopia fornece o diagnóstico pela aparência característica do lavado broncoalveolar, o qual é leitoso, opaco e espesso (Figura 4) com presença de material hialino globular extracelular, que se cora homogeneamente em ácido periódico-Schiff (PAS), além de macrófagos espumosos contendo grânulos eosinofílicos. A biópsia transbrônquica ou cirúrgica, quando realizada, revela espessamento septal alveolar, hiperplasia de pneumócitos tipo II, pouca inflamação e arquitetura preservada[36]. Na PAP autoimune, a dosagem do anticorpo anti-FSC-GM séri-

co está disponível em alguns centros e, se aumentada, corrobora o diagnóstico. Entretanto, seus níveis não se correlacionam com a gravidade da PAP.

O tratamento depende do subtipo de PAP e baseia-se em medidas de suporte ou transplante pulmonar quando for congênita e tratamento da causa de base na secundária[39]. No subtipo autoimune, o tratamento de escolha é a lavagem pulmonar total que visa remover mecanicamente o excesso de material alveolar[40] (Figura 4), realizada preferencialmente em decúbito lateral com intubação orotraqueal seletiva e ventilação no pulmão contralateral. Alíquotas de 1 L de soro fisiológicas são colocadas no pulmão e recuperadas com repetição do processo, se ausência de sinais de instabilidade clínica, até que o líquido esteja progressivamente menos leitoso (Figura 5). Em geral, são necessários de 15 a 20 L em uma lavagem pulmonar total.

A maioria dos pacientes com PAP necessitam de nenhuma ou uma lavagem pulmonar durante a vida, porém, em casos mais graves ou refratários, um paciente pode precisar de vários procedimentos. Pacientes assintomáticos ou com dessaturação mínima ao esforço podem ser acompanhados periodicamente com imagem, oximetria e função pulmonar, porém, se ocorrerem dispneia, intolerância aos esforços e dessaturação associadas à progressão dos achados tomográficos, a lavagem pulmonar total é indicada[40].

Outras opções terapêuticas vêm sendo aventadas na literatura para casos de PAP refratários e podem ser indicados em associação com as lavagens pulmonares totais e contribuir com melhora clínica, tomográfica e au-

Figura 3 Áreas de vidro fosco com espessamento septal distribuídas geograficamente – pavimentação em mosaico.
Fonte: Imagem cedida pelo Grupo de Doenças Intersticiais Pulmonares do HCFMUSP.

Figura 4 Lavado broncoalveolar de paciente com PAP após lavagens pulmonares totais sucessivas – líquido progressivamente menos turvo.
Fonte: Imagem cedida pelo Grupo de Doenças Intersticiais Pulmonares do HCFMUSP.

Figura 5 Tomografia de tórax de paciente com PAP antes e alguns dias após lavagem pulmonar total.
Fonte: Imagem cedida pelo Grupo de Doenças Intersticiais Pulmonares do HCFMUSP.

mento do intervalo entre as lavagens[40,41]. A suplementação do FSC-GM exógeno (sargramostim) por via intravenosa ou inalatória se demonstra benéfica na PAP autoimune por reduzir a deficiência relativa do FSC-GM[40]. Além disso, resultados promissores foram encontrados com aplicações do anticorpo monoclonal anti-CD20 rituximabe e com realização de plasmaférese com redução dos níveis de anticorpos anti-FSC-GM[42].

Referências bibliográficas

1. Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR, Decker PA, Limper AH. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis in adults. N Engl J Med. 2002;346(7):484-90.
2. Torre O, Harari S. The diagnosis of cystic lung diseases: a role for bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy? Respiratory medicine. 2010;104(Suppl 1):S81-5.
3. Attili AK, Kazerooni EA, Gross BH, Flaherty KR, Myers JL, Martinez FJ. Smoking-related interstitial lung disease: radiologic-clinical-pathologic correlation. Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2008;28(5):1383-96; discussion 96-8.
4. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. Eur Respir J. 2006; 27(6):1272-85.
5. Abbritti M, Mazzei MA, Bargagli E, Refini RM, Penza F, Perari MG, et al. Utility of spiral CAT scan in the follow-up of patients with pulmonary Langerhans cell histiocytosis. European journal of radiology. 2012;81(8):1907-12.
6. Mendez JL, Nadrous HF, Vassallo R, Decker PA, Ryu JH. Pneumothorax in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. Chest. 2004;125(3):1028.
7. Abbritti M, Mazzei MA, Bargagli E, Refini RM, Penza F, Perari MG, et al. Utility of spiral CAT scan in the follow-up of patients with pulmonary Langerhans cell histiocytosis. European Journal of Radiology. 2012;81(8):1907-12.
8. Soler P, Bergeron A, Kambouchner M, Groussard O, Brauner M, Grenier P, et al. Is high-resolution computed tomography a reliable tool to predict the histopathological activity of pulmonary Langerhans cell histiocytosis? Am J Respir Crit Care Med. 2000;162(1):264-70.
9. Fartoukh M, Humbert M, Capron F, Maitre S, Parent F, Le Gall C, et al. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161(1):216-23.
10. Mendez JL, Nadrous HF, Vassallo R, Decker PA, Ryu JH. Pneumothorax in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. Chest. 2004;125(3):1028-32.
11. Grobost V, Khouatra C, Lazor R, Cordier JF, Cottin V. Effectiveness of cladribine in therapy in patients with pulmonary Langerhans cell histiocytosis. Orphanet J R Dis. 2014; 9(1):191.
12. Dauriat G, Mal H, Thabut G, Mornex JF, Bertocchi M, Tronc F, et al. Lung transplantation for pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis. Transplantation. 2006;81(5):746-50.
13. Glassberg MK. Lymphangioleiomyomatosis. Clin Chest Med. 2004;25:573-82.
14. Johnson S. Lymphangioleiomyomatosis: clinical features, management and basic mechanisms. Thorax. 1999;54:254-64.
15. Johnson SR. Lymphangioleiomyomatosis. Eur Respir J. 2006;27:1056-65.
16. Pacheco-Rodrigues G, Kristof AS, Stevens LA, Zhang Y, Crooks D, Moss J. Genetics and gene expression in lymphangioleiomyomatosis. Chest. 2002;121:56-61.
17. Brentani MM, Carvalho CRR, Saldiva PHN, Pacheco MM, Oshima CT. Steroid receptors in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. Chest. 1984;85:96-9.
18. Matsui K, Beasley MB, Nelson WK, Barnes PM, Bechtle J, Falk R, et al. Prognostic significance of pulmonary lymphangioleiomyomatosis. Am J Surg Pathol. 2001;25(4):479-84.
19. Pallisa E, Sanz P, Roman A, Majó J, Andreu J, Cáceres J. Lymphangiolleiomyomatosis: pulmonary and abdominal findings with pathologic correlation. Radiographics. 2002;22:S185-S198.
20. Hayashi T, Fleming MV, Stetler-Stevenson WG, Liotta LA, Moss J, Ferrans VJ, et al. Immunohistochemical study of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs) in pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM). Hum Pathol. 1997;28:1071-8.
21. McCormack FX, Travis WD, Colby TV, Henske EP, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis: calling it what it is: a low grade, destructive, metastasizing neoplasm. Am J Respir Crit Care Med. 2012;1210-2.
22. Almoosa KF, Ryu JH, Mendez J. Management of pneumothorax in lymphangioleiomyomatosis: effects on recurrence and lung transplantation complications. Chest. 2006;129:1274-81.
23. Baldi BG, Pimenta SP, Kawassaki A de M, Bernardi C, Dolhnikoff M, Carvalho CR. Pulmonary arterial involvement leading to alveolar hemorrhage in lymphangioleiomyomatosis. Clinics (Sao Paulo). 2011;66(7):1301-3.
24. Crasman RS, Lynch DA, Mortenson RL, King TE Jr, Irvin CG, Hale VA, et al. Quantitative CT predicts the severity of physiologic dysfunction in patients with lymphangioleiomyomatosis. Chest. 1996;109:131-7.
25. Pallisa E, Sanz P, Roman A, Majó J, Andreu J, Cáceres J, et al. Lymphangioleiomyomatosis: pulmonary and abdominal findings with pathologic correlation. Radiographics. 2002;22:S185-S198.
26. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, Cottin V, Costabel U, Harari S, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. Eur Respir J. 2010;35(1):14-26.
27. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes brasileiras de doenças intersticiais. J Bras Pneumol. 2012;38(2):S1-S133.
28. Kelly J, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis. Am J Med Sci. 2001;321(1):17-25.
29. Yen KT, Putzke JD, Staats BA. The prevalence of acute response to bronchodilator in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. Respirology. 2005;10:643-8.
30. Taveira-Da Silva AM, Hedin C, Stylianou MP, Travis WD, Matsui K, Ferrans VJ, et al. Reversible airflow obstruction, proliferation of abnormal smooth muscle cells, and impairment of gas exchange as predictors of outcome in lymphangioleiomyomatosis. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:1072-6.
31. Lazor R, Valeyre D, Lacronique J, Wallaert B, Urban T, Cordier JF; Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires. Low initial KCO predicts rapid VEF1 decline in pulmonary lymphangioleiomyomatosis. Respir Med. 2004;98:536-41.
32. Baldi BG, Albuquerque ALP, Pimenta SP. Exercise performance and dynamic hyperinflation in lymphangioleiomyomatosis. J Respir Crit Care Med. 2012; 186(4):341-8.
33. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. N Engl J Med. 2011;364:1595-606.
34. Taveira-Da Silva AM, Hathaway O, Stylianou M, Moss J. Changes in lung function and effusions in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with sirolimus. Ann Intern Med. 2011;154:797-805.
35. Borie R, Danel C, Debray MP, Taille C, Dombret MC, Aubier M, et al. Pulmonary Alveolar Proteinosis. Eur Respir Rev. 2011;20(120):98-107.
36. Khan A, Ritesh A. Pulmonary alveolar proteinosis. Respir Care. 2011;56(7):1016-28.
37. Ben-Dov I, Segel MJ. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: Clinical course and diagnostic criteria. Autoimmun Rev. 2014;13(4-5):513-7.
38. Berteloot L, Taam RA, Emond-Gonsard S, Mamou-Mani T, Lambot K, Grévent D, et al. Primary pulmonary alveolar proteinosis: computed tomography features at diagnosis. J. Pediatr Radiol. 2014;44(7):795-802.
39. Bonella F, Campo I. Pulmonary alveolar proteinosis. Pneumologia. 2014;63(3):144, 147-55.
40. Leth S, Bendstrup E, Vestergaard H, Hilberg O. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: treatment options in year 2013. Respirology. 2013;18(1):82-91.
41. Khan A, Agarwal R, Aggarwal AN, Bal A, Sen I, Yaddanapuddi LN, et al. Experience with treatment of pulmonary alveolar proteinosis from a tertiary care centre in north India. Indian J Chest Dis Allied Sci. 2012;54(2):91-7.
42. Luisetti M, Rodi G, Perotti C, Campo I, Mariani F, Pozzi E, et al. Plasmapheresis for treatment of pulmonary alveolar proteinosis. Eur Respir. 2009 May;33(5):1220-2.

Insuficiência Respiratória Aguda (IRA)

22

Elnara Márcia Negri
Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho

SUMÁRIO

Definição

A insuficiência respiratória aguda (IRA) é definida como a incapacidade do sistema respiratório de efetuar adequadamente as trocas gasosas, podendo-se observar níveis inadequados de oxigenação sanguínea – hipoxemia ($PO_2 < 60$ mmHg) – e/ou aumento nos níveis de gás carbônico circulante – hipercapnia ($PCO_2 > 45$ mmHg), com o indivíduo respirando em ar ambiente. Em geral, é desencadeada por um evento agudo e grave sem possibilidade de compensação pelo organismo, com necessidade de intervenção clínica imediata, sendo uma situação de risco de morte iminente.

Epidemiologia

A insuficiência respiratória é um dos diagnósticos mais frequentes em medicina intensiva. Trata-se de uma condição heterogênea e de múltiplas causas, com várias definições possíveis, dessa forma os estudos de incidência e prevalência da IRA são de difícil execução e comparação. O uso de ventilação mecânica invasiva por mais de 12 ou 24 horas tem sido adotado como medida substituta para o diagnóstico nos estudos epidemiológicos mais recentes. Porém, tem a grande limitação de que o uso de ventilação mecânica é sujeito a vieses decorrentes da indicação, da disponibilidade de leitos de terapia intensiva e de ventiladores mecânicos. Portanto, provavelmente subestima a verdadeira incidência da IRA. Em estimativas recentes, a prevalência do uso de ventilação mecânica variou de 217 a 314 por 100.000 habitantes por ano, com a maior utilização entre os indivíduos mais idosos.

Em nosso meio, um estudo de base hospitalar estimou em 57% a prevalência da IRA, definida como uso de ventilação mecânica invasiva por mais de 24 horas em pacientes internados em terapia intensiva em um hospital terciário. Esse número é elevado em relação a estimativas internacionais[1].

A mortalidade varia em torno de 40%, podendo chegar a 70% em algumas séries. Tanto a incidência como a mortalidade por IRA aumentam com a idade e, paralelamente, com a presença de comorbidades como a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), além de serem potencializadas por hábitos como o tabagismo e o etilismo[2].

Etiologia e fisiopatologia

Para que as trocas gasosas ocorram de maneira adequada, é necessário que haja um funcionamento integrado de vários sistemas. A etiologia da IRA depende do acometimento de cada um desses componentes, apresentando particularidades de acordo com a disfunção predominante. As causas podem ser divididas em pulmonares e extrapulmonares[3].

O compartimento extrapulmonar é composto por: sistema nervoso central e periférico, músculos respiratórios, pleura e vias aéreas superiores[4]. A IRA secundária ao mau funcionamento desses componentes é predominantemente hipoventilatória, com aumento inicial da PCO_2, seguido ou não por hipoxemia.

Sistema nervoso central e periférico

O centro respiratório localizado no bulbo é o centro controlador da respiração. Compreende os núcleos dorsal e ventral. A porção ventral controla a inspiração, enquanto a dorsal controla a expiração. Paralelamente aos centros respiratórios da medula oblonga, existe o centro pneumotáxico, localizado na porção anterior da ponte. A partir dele, é feito o controle dos centros respiratórios medulares, juntamente com o controle da temperatura. A mudança da temperatura corpórea altera a respiração; por exemplo, o esfriamento rápido causa hiperventilação. Esses sistemas agem em conjunto com o córtex cerebral e com os químio e barorreceptores periféricos, determinando a frequência respiratória e o grau de esforço e a amplitude da respiração, comandando a musculatura respiratória. A respiração é resultado de uma descarga elétrica rítmica de um grupo de células nervosas na formação reticular do tronco cerebral, no assoalho do quarto ventrículo, denominada centro respiratório. Dessa área saem impulsos para C3, C4 e C5, segmentos medulares do nervo frênico que enerva o diafragma, e aos segmentos torácicos para os nervos intercostais e abdominais. Há fibras aferentes do nervo vago nas paredes das vias aéreas menores, que são sensíveis ao estiramento. Quando o pulmão está insuflado, os impulsos gerados são inibitórios no centro inspiratório; quanto maior o estiramento, maior a inibição (reflexo de Hering-Breuer). Paralelamente, os barorreceptores dos seios carotídeos, quando estimulados por aumento na pressão sanguínea, provocam efeito inibidor no centro respiratório, enquanto uma queda na pressão sanguínea tem efeito oposto. Os corpos carotídeos e os corpos aórticos são sensíveis à hipoxemia. Seus impulsos aferentes passam pelos nervos glossofaríngeo e vago e produzem efeito estimulador no centro respiratório. Esse mecanismo se torna importante para pacientes retentores de CO_2 quando estes se acomodam a altos níveis de dióxido de carbono, ficando o controle da respiração a cargo dos quimiorreceptores aórticos e carotídeos. Além disso, existe um controle químico central da respiração. Um aumento do dióxido de carbono no sangue produz um aumento no ácido carbônico no líquido cerebrospinal, o que aumenta a quantidade de íon hidrogênio, produzindo um efeito excitatório no centro respiratório[4].

Musculatura respiratória

Os músculos inspiratórios são constituídos primariamente pelo diafragma e pelo paraesternal, auxiliados pelos intercostais, supraesternais e esternocleidomastóideo (musculatura acessória). O papel dessa musculatura é gerar uma pressão negativa na cavidade pleural, insuflando os pulmões durante a inspiração. Em condições normais, a expiração é passiva, mediada pela força de recolhimento elástico dos pulmões; entretanto, na presença de obstrução ao fluxo aéreo, a expiração forçada pelo uso da musculatura respiratória se faz necessária. Os principais músculos responsáveis pela expiração estão na parede abdominal.

As vias aéreas (sistema de condução) compreendem as vias aéreas superiores, os grandes brônquios e as pequenas vias aéreas que conduzem o ar aos espaços aéreos distais onde ocorrem as trocas gasosas. Tais estruturas são envolvidas em processos obstrutivos.

O compartimento pulmonar propriamente dito corresponde aos espaços aéreos distais, representados pelos bronquíolos respiratórios, pelos alvéolos e pelos ductos alveolares, onde efetivamente ocorrem as trocas gasosas, associados à rede de capilares pulmonares. A face interna dos alvéolos é revestida pelos pneumócitos I e II. O pneumócito I (Figura 1) é uma célula de revestimento da superfície alveolar, com o núcleo central e o citoplasma delgado e bem espalhado, tentando revestir o máximo de superfície com o mínimo de espessura para não prejudicar as trocas gasosas. O pneumócito II (Figura 2) é uma célula cuboide com vilosidades na sua face livre e vesículas de secreção (chamadas corpos lamelares) que dão origem à mielina tubular, um dos componentes do surfactante. Os pneumócitos II também secretam fosfolípides, sendo, portanto, os responsáveis pela produção da substância surfactante, fundamental para estabillização dos alvéolos, e são células de reserva, diferenciando-se em pneumócitos I quanto à sua destruição.

A membrana alveolocapilar tem espessura aproximada de 1 micra e é o local onde ocorre a hematose (trocas gasosas – Figura 1). Ela é a barreira que separa o ar inalado do sangue capilar, e tem uma superfície total que varia de 70 a 100 m^2. É formada basicamente pelo pneumócito I, pelo endotélio capilar e pelas membranas basais de ambos. Recobrindo a superfície alveolar, encontra-se uma camada de líquido denominada hipofase. Se não existisse o surfactante, a tendência do pulmão seria o colapso total e não seria possível respirar ao nascer por

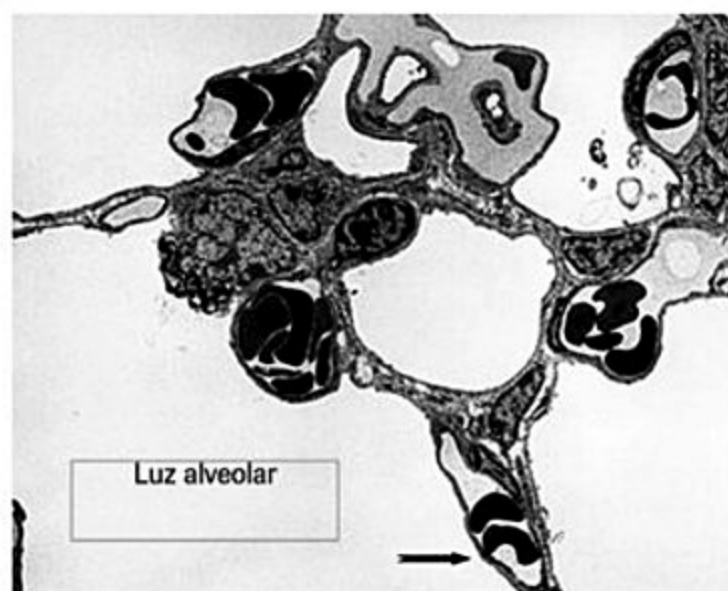



Figura 1. Parênquima pulmonar distal e espaços alveolares. Membrana alveolocapilar (seta).
Fotomicrografia eletrônica gentilmente cedida pela Profa. Dra. Elia Garcia Caldini, chefe do Laboratório de Biologia Celular da FMUSP.

Figura 2. Pneumócito II, observando-se os corpos lamelares (surfactante) em seu interior. Fotomicrografia gentilmente cedida pela Profa. Dra. Elia Garcia Caldini, chefe do Laboratório de Biologia Celular da FMUSP.

conta da imensa força de tensão superficial gerada nas superfícies alveolares, em razão da interface ar-líquido, secundária à grande afinidade entre as moléculas de água da hipofase. Entretanto, o surfactante – composto lipoproteico formado basicamente pela mielina tubular (componente proteico e, portanto, hidrofílico) presente em grande quantidade na hipofase – e uma gama de fosfolípides (componentes lipídicos e, portanto, hidrofóbicos) são capazes de atenuar as forças de tensão superficial. Tal composição inclui o componente proteico na hipofase, enquanto o componente lipídico forma uma camada isolante das forças de tensão superficial, quase anulando-as completamente em situações de normalidade, o que permite ao pulmão se expandir sem dificuldades, ou seja, pela geração de pouca pressão. Em algumas situações de doença, como na síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) ou na imaturidade pulmonar do recém-nascido (IRDS), a ineficiência do surfactante contribui para o surgimento de quadros dramáticos de insuficiência respiratória[5].

Para determinar a etiologia da IRA, deve-se levar em conta qual dos sistemas descritos se apresenta em disfunção. Cada quadro apresenta particularidades e manejo clínico distintos, dependendo da causa primária da disfunção.

Hipoxemia e hipercapnia

Os mecanismos mais importantes que podem levar a hipoxemia e hipercapnia são *shunt* direita/esquerda, distúrbio ventilação/perfusão (V/Q) e hipoventilação. Com menor importância nas condições patológicas estão os processos difusionais por acometimento da barreira alveolocapilar, principalmente as situações de redução da área de troca por destruição (enfisema) ou por cicatrização (fibrose).

Shunt direita/esquerda

Nessa situação, o sangue vindo do ventrículo direito não é oxigenado ao passar pelo pulmão por conta da existência de alvéolos perfundidos, porém não ventilados, na presença de consolidações ou atelectasias[6]. Tal situação é frequente na SDRA e raramente cursa com hipercapnia.

Distúrbio de ventilação/perfusão

É o distúrbio mais frequentemente encontrado. Graus leves a moderados podem causar apenas hipoxemia, enquanto graus graves levam também à hipercapnia. Isso acontece porque o CO_2 é mais solúvel no sangue e mais facilmente difusível na membrana alveolocapilar, sendo eliminado pelas unidades alveolares funcionantes. Tal eliminação é potencializada pela hiperventilação que se instala na situações de hipoxemia[4].

Hipoventilação

Por definição, na hipoventilação, observa-se elevação da PCO_2. É definida como uma redução da ventilação alveolar (frequência respiratória *vs.* volume corrente, subtraindo-se o espaço morto). Não envolve distúrbios de difusão na membrana alveolocapilar. É secundária a depressão do SNC, falha na musculatura respiratória e obstrução de via aérea proximal.

É frequente observar os distúrbios descritos em conjunto no mesmo paciente. Por exemplo, um paciente portador de DPOC em fadiga muscular e com pneumonia pode apresentar hipoventilação por falha muscular e distúrbios de ventilação/perfusão com áreas pouco perfundidas ao lado de áreas pouco ventiladas em razão de secreção e edema brônquico, além das áreas de parênquima destruídas (enfisema).

Causas extrapulmonares (sem acometimento do parênquima pulmonar distal) podem ser separadas das pulmonares (problemas nos espaços de troca, alvéolos e ductos, *shunt* e distúrbio V/Q) pelo cálculo do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio, que determina a diferença entre a pressão parcial de oxigênio na luz alveolar (PaO_2) e a pressão arterial de oxigênio (PaO_2) (fórmula a seguir). Dessa forma, tal equação é capaz de informar se as trocas gasosas estão ocorrendo de maneira adequada por meio da membrana alveolocapilar.

$$PaO_2 = 150 - 1{,}25(PaCO_2) \text{ no nível do mar}$$

Em que: $150 = (P_{atmosférica} - P_{vapor}\ H_2O) \times FIO_2$ em ar ambiente. No nível do mar, $P_{atmosférica} = 760$ mmHg; nos pulmões, $P_{vapor}\ H_2O = 47$; FIO_2 A-a = 0,21, assim $PaO_2 = 0{,}21(760 - 47) = 149{,}7$, ou cerca de 150. O fator 1,25 é derivado do quociente respiratório (QR). A fórmula requer que a $PaCO_2$ seja dividida pelo quociente respiratório (CO_2 produzido/O_2 consumido). QR = 0,8 e, portanto, multiplica-se pelo recíproco = 1,25. $PaCO_2$ = pressão alveolar de CO_2 = pressão arterial de CO_2 (gasometria).

Para o cálculo do gradiente alvéolo-arterial de O_2 no paciente em ventilação mecânica, utiliza-se a seguinte equação:

$$PaO_2 = (FIO_2)(760 - 47) - (1,25 \times PaCO_2)$$

Os valores de gradiente alvéolo-arterial normais são: gradiente (A-a) O_2 = 10 a 20 mmHg.

A inalação de O_2 a 100% pode ser utilizada para se separar *shunt* de distúrbio V/Q. Em áreas de baixa relação V/Q, a pressão parcial do O_2 alveolar é baixa. Ao se ofertar O_2 a 100%, o ar inspirado, mesmo nos alvéolos pouco ventilados, chega rapidamente a 100%, resultando em melhora da difusão e consequiente elevação dos níveis de O_2 no sangue arterial[4]. Em contrapartida, áreas de *shunt*, onde não existe ventilação alveolar, não respondem a aumento na oferta de O_2 externo. Dessa forma, quando predomina *shunt*, por exemplo, nos pacientes com SDRA, não se observa a esperada elevação na PaO_2 com o aumento da FiO_2.

Quadro clínico e manejo inicial

A avaliação de um quadro de insuficiência respiratória aguda inicia-se pela verificação da integridade funcional das vias aéreas superiores, excluindo-se a presença de corpos estranhos, edema de estruturas laríngeas ou mesmo da queda da língua, colabando a parede posterior da orofaringe em caso de rebaixamento do nível de consciência. Deve-se aspirar a cavidade oral sob visão direta para a remoção de fluidos, como vômito e sangue. Em geral, o paciente se apresenta com dispneia intensa, taquipneia com uso de musculatura acessória, batimento da asa do nariz, cianose de extremidades e alteração do nível de consciência, variando da agitação ao torpor. É importante seguir todos os passos da avaliação propedêutica do tórax, efetuando-se inspeção, palpação, percussão e ausculta para se identificar prováveis etiologias do quadro agudo, bem como sequelas e deformidades que podem agravar a situação atual. Deve-se colher uma gasometria arterial assim que possível, e a instalação de oxímetro de pulso é fundamental enquanto se aguarda o resultado. Em caso de hipoxemia, saturação abaixo de 90%, o fornecimento de O_2 deve ser iniciado imediatamente e, se não houver melhora, deve-se iniciar a ventilação não invasiva (VNI) sempre que possível[7], ou mesmo a intubação orotraqueal (IOT) com ventilação invasiva, se necessário. Os níveis gasométricos para se indicar a instituição da ventilação mecânica não são estanques e dependem dos níveis basais e das condições clínicas associadas, como alteração da consciência, instabilidade hemodinâmica, grau de reversibilidade do quadro com medicação e possibilidade de iniciar-se a VNI. Deve-se ter em mente que a estabilização respiratória e circulatória do paciente são prioridades, antes mesmo da obtenção de um diagnóstico etiológico específico. Quando não for possível o acesso à via aérea por meio da IOT, deve-se considerar o auxílio da broncoscopia para IOT sob visão direta, a cricostomia de urgência ou mesmo uma traqueostomia[8]. Se a suplementação de O_2 pela ventilação mecânica não for suficiente para melhora da PO_2, deve-se considerar a aplicação de pressão positiva ao final da expiração (PEEP), principalmente nos casos de suspeita de edema agudo de pulmão e SDRA[9].

Identificando a causa da insuficiência respiratória aguda

Disfunção do controle da respiração

A causa mais comum de distúrbios do controle da respiração é representada pelo uso de medicações que prejudicam o *drive* respiratório e diminuem o nível de consciência. Em geral, o paciente apresenta-se sonolento, hipercápnico e com hipoxemia leve, sem qualquer aumento da frequência respiratória para corrigir sua situação. Não se observa, ainda, uso de musculatura acessória ou batimento de asa de nariz. O paciente tem o gradiente (A-a) normal, e a hipoxemia é diretamente proporcional à hipercapnia. O tratamento consiste nos suportes respiratório e cardiovascular até a reversão da sedação e em ministrar antagonistas dos sedativos em caso de disponibilidade[4]. Outra causa de hipoventilação de origem central é observada em pacientes com DPOC retentores de CO_2, cujo único estímulo para a respiração é a hipoxemia. Ao se ofertar O_2 em altas concentrações, esses pacientes perdem o estímulo para respirar e desenvolvem bradipneia e até apneia. Nesse caso, deve-se reduzir a oferta de O_2 a níveis mínimos e tentar a VNI antes da IOT com ventilação mecânica[7].

Disfunção da musculatura respiratória

Em pacientes críticos, é comum se observar falência da musculatura respiratória em quadros de tetraparesia

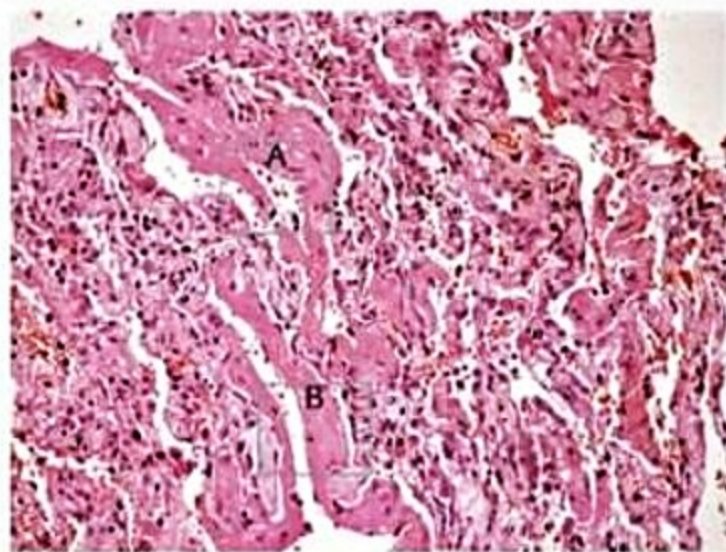



Figura 3. SDRA em fase exsudativa, observando-se a formação das membranas hialinas (A). Observa-se edema dos septos alveolares, infiltrado inflamatório e colapso com redução da luz alveolar (B) – H&E microscopia de luz, 400 x. Imagem gentilmente cedida pela Profa. Dra. Marisa Dolhnikoff, Docente do Departamento de Patologia da FMUSP.

flácida secundários a longos períodos de sedação, uso de corticosteroides, desnutrição ou síndrome de Guillain-Barré[10]. Pode-se avaliar a musculatura respiratória à beira do leito usando o manovacuômetro, aparelho que mede a pressão inspiratória gerada contra uma válvula de oclusão. Uma pressão negativa inferior a -20 cmH_2O indica falência muscular[11]. O índice de respiração rápida e superficial, ou relação frequência respiratória/volume corrente (em litros), pode prever, com certa precisão, o sucesso no desmame da ventilação mecânica nesses pacientes, sendo indicativo de sucesso quando < 100[12].

Obstrução das vias aéreas

A suspeita de um quadro obstrutivo é reforçada quando há história prévia de asma brônquica, chiado ou tosse crônicas. A obstrução alta (laringe e traqueia) é frequentemente acompanhada de estridor laríngeo à inspiração. É importante distinguir tal situação do broncoespasmo, que se apresenta como sibilos predominantemente inspiratórios. Em casos de broncoespasmo grave, pode-se apenas observar uma abolição do murmúrio vesicular ou a presença de sibilos que duram um longo período expiratório, até o início da próxima inspiração. A avaliação dos volumes e fluxos inspiratórios e expiratórios, por meio da espirometria, contribui para a definição diagnóstica.

Disfunção do parênquima distal (acometimento dos alvéolos e ductos respiratórios)

Nessa situação, há prejuízo importante das trocas gasosas com elevação do gradiente (A-a) de oxigênio. Nesse caso, a insuficiência respiratória pode ser secundária a uma pneumonia extensa, a um quadro aspirativo ou a uma resposta inflamatória pulmonar secundária à sepse em foco distante, entre outras causas. A lesão pulmonar que se desenvolve pode ser grave, necessitando de UTI e de ventilação mecânica para tratamento do quadro. A SDRA é a condição mais grave que se apresenta nesses ambientes. A sepse e a pneumonia são consideradas os maiores fatores de risco para o seu aparecimento.

Na SDRA, ocorre um processo inflamatório agudo com aumento da permeabilidade da membrana alveolocapilar, levando a edema pulmonar de causa não cardíaca, deposição de tecido fibrótico, diminuição da complacência pulmonar e rápida evolução para insuficiência respiratória, o que implica a utilização de ventilação mecânica, com suas possíveis consequências lesivas. A taxa de mortalidade por SDRA ainda é de pelo menos 30%, a despeito do avanço no conhecimento de seus mecanismos fisiopatológicos e da aplicação de estratégias ventilatórias protetoras[9].

Tromboembolismo pulmonar

Trata-se de uma condição clínica extremamente grave, que deve ser pensada sempre que houver hipoxemia grave sem grandes alterações radiológicas pulmonares. A origem do êmbolo é, em geral, nos membros inferiores, e um Doppler venoso pode ser diagnóstico de trombose venosa profunda (TVP) associada. O paciente pode apresentar sinais de hipertensão das câmaras cardíacas direitas e estase jugular, porém, muitas vezes, esses sinais não estão presentes. Um ecocardiograma com sinais de hipertensão pulmonar e um eletrocardiograma mostrando desvio do eixo cardíaco para a direita podem ajudar no diagnóstico. A angiotomografia de tórax é uma ferramenta de grande especificidade e sensibilidade.

Tratamento

O tratamento da insuficiência respiratória deve, como já exposto, visar primariamente à estabilização cardiorrespiratória do paciente. Uma vez atingido esse objetivo, deve-se, então, estabelecer o diagnóstico etiológico para que condutas específicas de tratamento sejam tomadas em cada situação. A ventilação mecânica (invasiva ou não invasiva) é via final comum da grande maioria desses processos. Apesar de ser imprescindível, muitas vezes pode acarretar em efeitos adversos, como aumento do risco de pneumonia, alterações hemodinâmicas e barotrauma[2]. Demonstrou-se que a ventilação pode causar danos diretos ao pulmão, levando ao quadro de lesão pulmonar induzida por ventilador – em inglês *ventilator-induced lung injury* ou VILI[13]. Os danos da VILI não são específicos, parecendo-se com os observados em outras formas de lesão pulmonar aguda, sendo fundamentalmente iguais aos encontrados na SDRA: alteração do balanço de fluidos no pulmão, aumento da permeabilidade endotelial e epitelial e dano tecidual difuso, levando a óbito cerca de 40% dos casos. Assim, a VILI não pode ser distinguida da maioria das patologias pulmonares agudas que levaram ao próprio uso da ventilação, além de muitas vezes contribuir para a piora do quadro inicial. Dessa forma, preconiza-se o uso cauteloso da ventilação mecânica, individualizando-a a cada caso, ou seja, preconiza-se as estratégias protetoras de ventilação mecânica que se baseiam no uso de baixos volumes correntes para gerarem baixas variações de pressões no sistema respiratório. Nos casos de obstrução de vias aéreas, é necessário diminuir a frequência respiratória, prolongando-se a inspiração para evitar o aprisionamento de ar[14]. Na SDRA, as estratégias protetoras foram as únicas intervenções que realmente demonstraram benefícios em termos de aumento da sobrevida nessa afecção.

Assim, o melhor tratamento para a IRA depende da identificação e da otimização das estratégias de compensação do distúrbio causal e de seus comemorativos, o que inclui: aspiração periódica de secreções associada à fisioterapia respiratória (que é extremamente importante no paciente crítico), uso adequado de antibióticos, terapêutica anti-inflamatória[15] ou imunossupressora, se necessário, tratamento de broncoespasmo com broncodilatadores e corticosteroides e, principalmente, evitar danos adicionais causados pelo uso inadequado da ventilação mecânica, como uso de altas frações de oxigênio e de pres-

sões de distensão excessivas[16]. Em caso de doença tromboembólica pulmonar, o uso de trombolíticos e anticoagulantes deve ser iniciado[17].

Considerações finais

A IRA é uma situação clínica grave e ameaçadora da vida, que pode advir de etiologias variadas e apresenta particularidades clínicas de acordo com o compartimento do aparelho respiratório predominantemente acometido.

Requer tratamento de suporte imediato e cuidados especiais e individuais com relação à ventilação mecânica.

Referências bibliográficas

1. Franca SA, Toufen C Jr., Hovnanian AL, Albuquerque AL, Borges ER, Pizzo VR, et al. The epidemiology of acute respiratory failure in hospitalized patients: a Brazilian prospective cohort study. J Crit Care. 2011;26(3):330 e1-8.
2. Vincent JL, Akça S, De Mendonça A, Haji-Michael P, Sprung C, Moreno R, et al. The epidemiology of acute respiratory failure in critically ill patients. Chest. 2002;121:1602.
3. Bartter TC, Pratter Melvin R, Irwin Richard S. Respiratory failure part I: a physiologic approach to managing respiratory failure. In: Irwin and Rippe's care medicine, 7.ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
4. West JB. Causes of carbon dioxide retention in lung disease. N Engl J Med. 1971; 284:1232.
5. Lewis JF, Veldhuizen RA. The future of surfactant therapy during ALI/ARDS. Semin Respir Crit Care Med. 2006;27:377-88.
6. Bates DV. Respiratory function in disease, 3. ed. Toronto: WB Saunders; 1989.
7. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163:540.
8. Tracy S, Schinco MA, Griffen MM, Kerwin AJ, Devin T, Tepas JJ. Urgent airway intervention: does outcome change with personnel performing the procedure? J Trauma. 2006;61:1162-5.
9. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in ARDS. New Eng J Med. 1998;338:347-54.
10. Atkinson SB, Carr RL, Maybee P, Haynes D. The challenges of managing and treating Guillain-Barre syndrome during the acute phase. Dimens Crit Care Nurs. 2006;25:256-63.
11. Chang AT, Boots RJ, Brown MG, Paratz J, Hodges PW. Reduced inspiratory muscle endurance following successful weaning from prolonged mechanical ventilation. Chest. 2005;128:553-9.
12. Yang KI, Tobin MJ. A prospective study of indexes predicting the outcome of trials of weaning from mechanical ventilation. N Engl J Med. 1991;324:1445.
13. Pinhu L, Whitehead T, Evans T, Griffiths M. Ventilator-associated lung injury. Lancet. 2003;361:332-40.
14. Barbini P, Brighenti C, Gnudi G. A simulation study of expiratory flow limitation in obstructive patients during mechanical ventilation. Ann Biomed Eng. 2006;34:1.879-89.
15. Hemmila MR, Napolitano LM. Severe respiratory failure: advanced treatment options. Crit Care Med. 2006;34:S278-S290.
16. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2015 Feb 19;372:747-55.
17. Akgun M, Meral M, Onbas O, Araz O, Koplay M, Aslan S, et al. Comparison of clinical characteristics and outcomes of patients with COPD exacerbation with or without venous thromboembolism. Respiration. 2006;73:428-33.

Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho
Juliana Carvalho Ferreira
Marcelo Britto Passos Amato

SUMÁRIO

Definição e classificação

A síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) ou síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) foi descrita em 1967 como um quadro de insuficiência respiratória aguda grave que não respondia à suplementação de oxigênio[1]. Após 50 anos, a compreensão da síndrome, sua fisiopatologia e fatores predisponentes ou desencadeantes foram mais bem elucidados e reconhecidos. Apesar dos avanços da tecnologia com o desenvolvimento de respiradores artificiais multiprocessados e do reconhecimento de estratégias ventilatórias protetoras, a SDRA ainda apresenta alta mortalidade, em torno de 30 a 40% nos ensaios clínicos mais recentes e de até 60% nos estudos de coorte avaliando populações em diferentes países, e alta morbidade em curto e em longo prazo[2].

Por se tratar de uma síndrome e não uma única doença, seu diagnóstico nem sempre é fácil. Sabe-se que o fator desencadeante do processo é uma alteração da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar que leva a um extravasamento de líquido para o espaço intersticial e daí para os alvéolos, gerando edema e, por inativação do surfactante e pelo peso dos pulmões, à formação de atelectasias. Esse fato desencadeia consequências diretas no funcionamento do órgão e interfere não somente nas trocas gasosas, mas também na mecânica respiratória.

O Consenso de Berlim, publicado em 2012, definiu de forma mais clara as bases para seu diagnóstico[3].

Para excluir edema cardiogênico sugere-se uma avaliação mais objetiva, como o ecocardiograma. No entanto, é importante que o paciente não tenha um histórico de insuficiência cardíaca e nem sinais que indiquem disfunção ventricular esquerda.

Essa classificação foi recentemente apresentada e tem sido alvo de estudos de validação. Porém, mais uma vez, o diagnóstico da SDRA se baseia em suas consequências e não na causa desencadeando o processo, uma vez que não temos um método simples e prático de avaliar a alteração da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar que possa ser aplicado no ambiente da terapia intensiva.

Um outro ponto que deve ser discutido, pois impacta na classificação da gravidade, é a influência da FIO_2, utilizada no momento da coleta da gasometria, no valor da relação PO_2/FIO_2, visto que estudos sugerem que a razão PO_2/FIO_2 pode ser superestimada quando uma FIO_2 de 1,0 é utilizada[4]. Apesar de classicamente e de forma correta se descrever a SDRA como um quadro no qual predomina o componente de *shunt* pulmonar gerando a grave hipoxemia observada, sabe-se que um grande número de pacientes apresenta também algum grau de dis-

Quadro 1. Critérios para definição de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA)

Tempo	Instalação aguda, dentro de 1 semana do fator predisponente/desencadeante
Imagem	Infiltrado pulmonar bilateral, não explicado por derrame, colapso ou nodulações
Edema	Não explicado por insuficiência cardíaca ou sobrecarga de fluidos
Oxigenação	Inadequada: ▪ Leve: $200 < PaO_2/FIO_2 \leq 300$ mmHg com PEEP ou CPAP ≥ 5 cmH_2O ▪ Moderada: $100 < PaO_2/FIO_2 \leq 200$ mmHg com PEEP ≥ 5 cmH_2O ▪ Grave: $PaO_2/FIO_2 \leq 100$ mmHg com PEEP ≥ 5 cmH_2O

túrbio entre a ventilação alveolar e a perfusão sanguínea capilar (V/Q) (efeito *shunt* – relação inferior a um, mas acima de zero), respondendo parcialmente à elevação da fração inspirada de oxigênio com aumento da relação PO_2/FIO_2.

Epidemiologia

Com o envelhecimento da população, é esperado que a necessidade de ventilação mecânica aumente, já que causas importantes de insuficiência respiratória aguda, como pneumonia e sepse, incidem mais com o avançar da idade e são causas associadas ao desenvolvimento da SDRA. Em nosso meio, um estudo de base hospitalar estimou em 57% a prevalência da insuficiência respiratória aguda, definida como uso de ventilação mecânica invasiva por mais de 24 horas, em pacientes internados em terapia intensiva em um hospital terciário[5].

A prevalência e incidência da SDRA é relativamente alta em UTIs do mundo todo, tendo sido observada uma incidência de 4,4% em pacientes sob ventilação mecânica em estudo observacional multicêntrico internacional publicado em 2002[6]. Um estudo americano, publicado posteriormente, estimou a incidência ajustada por idade em 86 casos por 100 mil habitantes ao ano, e a mortalidade em 38,5%, podendo variar entre 34 e 60%[2]. Estudos mostram que os sobreviventes têm uma permanência prolongada na UTI e no hospital, e mesmo após um ano da alta hospitalar, há sequelas físicas e psicológicas, com piora da qualidade de vida[7].

Como já foi dito anteriormente, a SDRA não é uma doença, e sim a via final de uma série de agressões ao organismo: pulmonares e/ou extrapulmonares. Várias condições clínicas estão associadas ao desenvolvimento da SDRA, as mais comuns estão listadas no Quadro 2. A coexistência de mais de um fator de risco aumenta muito a probabilidade de ocorrência da SDRA[8].

Insuficiência respiratória refratária não é a principal causa de morte em pacientes com SDRA, sendo responsável por menos de 20% das mortes. Estudos mostram que as mortes precoces, nos primeiros 3 dias da síndrome, geralmente estão relacionadas à doença que predispôs à SDRA, e as mortes tardias são principalmente relacionadas a complicações infecciosas[9].

Quadro 2. Fatores de risco para SDRA
Sepse
Pneumonia
Politraumatismo
Aspiração de conteúdo gástrico
Múltiplas transfusões de hemoderivados
Queimaduras
Pancreatite
Contusão pulmonar
Quase afogamento
Transplante de medula óssea
Embolia de líquido amniótico
Reação a drogas
Embolia gasosa
Inalação de fumaça
Pneumonia eosinofílica aguda
Edema pulmonar neurogênico
Circulação extracorpórea

Fisiopatologia

Como vimos, a SDRA é definida por uma alteração na membrana alvéolo-capilar. Ou seja, em resposta a uma agressão local ou a distância, ocorre aumento da permeabilidade capilar gerando edema inicialmente intersticial que progride para edema alveolar. Essa progressão acontece quando a drenagem linfática do líquido acumulado no interstício não é mais suficiente, levando ao seu extravasamento para os alvéolos. Assim, localmente, macrófagos ativados liberam quimiotaxinas, atraem neurófilos que se aderem à membrana basal do endotélio capilar liberando mediadores que causam aumento da permeabilidade capilar e desenvolvimento de edema intersticial rico em neutrófilos, hemácias e proteínas. Esses neutrófilos ativados promovem liberação de citoquinas pró-inflamatórias, mantendo um ciclo de lesão endotelial e do epitélio alveolar[10]. A cascata de coagulação também é ativada, causando a formação de trombos microvasculares. O edema pulmonar não cardiogênico leva ao preenchimento alveolar, parcial ou total, gerando áreas de não pareamento entre a ventilação alveolar e a perfusão sanguínea capilar (distúrbio VA'/Q'), principalmente áreas de *shunt* (V/Q = zero). As áreas de *shunt* são também secundárias às microatelectasias que se formam por instabilização das unidades alveolares e das pequenas vias aéreas, decorrentes da inativação da substância surfactante pelas proteínas plasmáticas e pela ação da gravidade. Ou seja, essa instabilidade é decorrente, em parte, do peso do pulmão edemaciado. Por isso, é mais evidente nas porções dependentes da gravidade. Em um paciente no leito, em posição supina, predomina na região posterior do tórax. A lesão de pneumócitos tipo II também contribui para isso, pois causa redução da produção de surfactante, o que agrava ainda mais o desequilíbrio V/Q (Figura 1).

Na fase subaguda (7-14 dias), predominam fenômenos de reparação, com reabsorção do edema e proliferação de pneumócitos tipo II e de fibroblastos, além de deposição de colágeno. Na fase crônica, pode haver resolução do processo, com reabsorção do edema e redução do infiltrado neutrofílico, ou graus variados de fibrose pulmonar decorrente da agressão intensa da fase aguda da lesão ou manutenção do estímulo inflamatório.

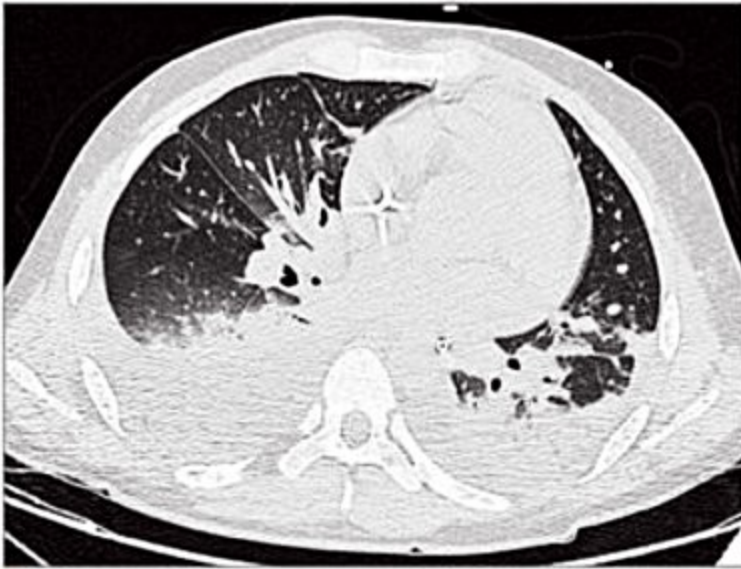



Figura 1. Tomografia computadorizada do tórax de paciente com síndrome do desconforto respiratório agudo mostrando a heterogeneidade do acometimento pulmonar: a área de colapso está restrita à região dorsal, gravidade-dependente. A região apical está normalmente aerada e, em alguns casos, até hiperdistendida.

Lesão induzida pela ventilação mecânica (VILI)

A análise das imagens da tomografia computadorizada de tórax de pacientes com SDRA mostrou que, apesar de o infiltrado à radiografia torácica parecer difuso e homogêneo, o acometimento é muito heterogêneo, alternando áreas de colapso nas regiões mais inferiores e posteriores, chamadas gravidade-dependentes, com áreas de parênquima aerado e até áreas de hiperdistensão alveolar, nas porções anterossuperiores[11]. Essa descoberta foi decisiva na compreensão da síndrome e do comportamento do pulmão durante a ventilação mecânica, e permitiu uma nova visão das alterações fisiopatológicas da síndrome e o desenvolvimento de estratégias ventilatórias para o tratamento dos pacientes. Ou seja, o que observamos é que as áreas de colapso reduzem de maneira importante a porção pulmonar viável para receber o volume de ar ofertado pelo ventilador em cada ciclo, o volume corrente. Este é desviado preferencialmente para as regiões aeradas (porções anterossuperiores) e quase nenhum volume é acomodado pelas regiões posteroinferiores, que estão total ou parcialmente fechadas. Assim, o pulmão que participa da ventilação e das trocas gasosas tem volume muito menor do que o esperado para um adulto e o uso de volumes correntes altos pode causar sobredistensão das regiões aeradas, amplificando a lesão alveolar. Nessa situação, o ideal seria então o uso de baixos volumes correntes, para gerar menor pressurização dos espaços alveolares[12].

Tratamento farmacológico da SDRA

Com base na etiopatogenia, processo inflamatório com aumento da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar, vários agentes farmacológicos foram testados, porém a maior parte deles ocasionou resultados insatisfatórios.

Em razão do componente inflamatório, os corticosteroides foram testados em diferentes doses, momentos e situações clínicas para pacientes com SDRA. Contudo, os resultados dos estudos clínicos mostraram resultados conflitantes e seu uso não é consensual.

Levando em conta os efeitos deletérios do *shunt*, da perda da vasoconstrição hipóxica e da hipertensão pulmonar observados em pacientes com SDRA, alguns estudos clínicos avaliaram os efeitos vasodilatadores do óxido nítrico inalatório. Os resultados foram de melhora inicial da oxigenação, mas sem nenhum benefício na redução da mortalidade para os pacientes.

Surfactantes exógenos pareciam ser uma grande promessa para tratar SDRA, uma vez que a disfunção dessa substância é reconhecida na síndrome. No entanto, estudos muito bem conduzidos não mostraram melhora na sobrevida desses pacientes[13,14].

Um estudo randomizado e controlado avaliou a eficácia da realização de bloqueio neuromuscular com cisatracúrio nas primeiras 48 h de ventilação protetora em pacientes com SDRA, e os que receberam o bloqueio neuromuscular tiveram menor mortalidade[15]. Esse resultado tem sido alvo de novas avaliações.

Várias outras drogas foram testadas, como cetoconazol, ibuprofeno e albuterol, entre outros, porém sem sucesso. Os motivos para a ineficiência de medicações para o tratamento da síndrome ainda não são bem compreendidos, mas a heterogeneidade dos processos fisiopatológicos que causam a lesão pulmonar e dos fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome deve contribuir para tais resultados.

Assim, o uso de medicações em pacientes com SDRA está restrito, hoje, ao tratamento da doença de base e ao suporte clínico.

Tratamento ventilatório

A ventilação mecânica aplicada aos pacientes com SDRA baseia-se nos conceitos das estratégias protetoras desenvolvidas a partir de estudo publicado pelos pesquisadores da UTI Respiratória do HCFMUSP[16].

Respeitando-se os limites dos pulmões inflamados, o uso de baixos volumes correntes (4 a 6 mL/kg de peso ideal) garante a geração de baixas pressões de distensão dos alvéolos, protegendo-os contra a VILI.

A aplicação de uma pressão positiva ao final da expiração (PEEP) é indicada desde a descrição original da síndrome[1]. O uso de PEEP visa a garantir que as regiões dependentes dos pulmões não colabem durante a expiração, evitando o fenômeno de abertura e fechamento cíclico de alvéolos, que perpetua a lesão, e gerando uma homogeneização da ventilação. Porém, o valor a ser ajustado no ventilador ainda é objeto de debate. Vários estudos tentaram responder essa pergunta, mas os resultados ainda são conflitantes. As metanálises realizadas apontam para a necessidade de valores mais elevados para os pa-

cientes de maior gravidade (PaO_2/FIO_2 mais baixas). Nossa opinião é de que esse valor poderia ser titulado individualmente, após a realização de uma manobra de recrutamento alveolar que visa a uma homogeneização dos pulmões, com uma pressurização "máxima" por um curto intervalo de tempo (30 a 120 segundos). A titulação ocorreria imediatamente após o recrutamento, por meio de exposição dos pulmões a diferentes valores de pressão expiratória. Isso pode ser obtido com PEEP decrementais de 2 em 2 cmH_2O. A escolha do melhor valor para aquele indivíduo, naquele momento, poderia ser feita por meio da análise de imagens (tomografia de raio X ou de impedância elétrica, ou mesmo de ultrassonografia torácica) ou de mecânica respiratória (medida da complacência do sistema respiratório) em cada um dos valores de PEEP aplicada. Detalhes dessa proposta podem ser obtidos nas Recomendações de Ventilação Mecânica publicadas pelas Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT)[17,18].

A ventilação mecânica realizada em posição prona para pacientes com SDRA baseia-se em estudos fisiológicos que mostraram uma melhor troca gasosa nessa posição. Apesar de o edema gravidade-dependente se redistribuir da região dorsal para a região ventral quando o paciente é colocado em pronação, a perfusão não se redistribui da mesma maneira, e consequentemente um melhor acoplamento entre ventilação e perfusão ocorre, resultando em menor *shunt* intrapulmonar e melhora da oxigenação.

Uma metanálise observou menor mortalidade com o uso de posição prona para pacientes com SDRA e hipoxemia refratária grave, com relação PO_2/FIO_2 abaixo de 140[19]. Um ensaio clínico randomizado demonstrou significativa redução da mortalidade com a utilização precoce da ventilação em posição prona em pacientes com SDRA mais grave ($PO_2/FIO_2 < 150$)[20]. Portanto, em vista da evidência atual, a posição prona deve ser considerada, porém com atenção especial para treinamento da equipe e para a prevenção de suas complicações mais frequentes.

Referências bibliográficas

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. Lancet. 1967;2:319.
2. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. N Engl J Med. 2005;353:1685.
3. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA. 2012;307:2526.
4. Villar J, Perez-Mendez L, Lopez J, Belda J, Blanco J, Saralegui I, et al. An early PEEP/FIO_2 trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176:795.
5. Franca SA, Toufen C Jr., Hovnanian AL, Albuquerque AL, Borges ER, Pizzo VR, et al. The epidemiology of acute respiratory failure in hospitalized patients: a Brazilian prospective cohort study. J Crit Care. 2011;26:330 e1-8.
6. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE, et al. Mechanical Ventilation International Study Group. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. JAMA. 2002;287:345.
7. Cheung AM, Tansey CM, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Matté A, Barr A, et al. Two-year outcomes, health care use, and costs of survivors of acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:538.
8. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 1995;151:293.
9. Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, Rubenfeld GD, Caldwell ES, Steinberg KP, et al. Causes and timing of death in patients with ARDS. Chest. 2005;128:525.
10. Matthay MA, Zemans RL. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment. Annu Rev Pathol Mech Dis. 2011;6:147.
11. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR. What has computed tomography taught us about the Acute Respiratory Syndrome? Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:1701.
12. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". Intensive Care Med. 2005;31:776.
13. Spragg RG, Lewis JF, Walmrath HD, Johannigman J, Bellingan G, Laterre PF, et al. Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2004;351:884.
14. Kesecioglu J, Beale R, Stewart TE, Findlay GP, Rouby JJ, Holzapfel L, et al. Exogenous natural surfactant for treatment of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180:989.
15. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2010;363:1107.
16. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 1998;338:347.
17. Mechanical Ventilation Committee of the Brazilian Intensive Care Medicine Association; Commission of Intensive Therapy of the Brazilian Thoracic Society. Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part I. J Bras Pneumol. 2014;40:327.
18. Mechanical Ventilation Committee of the Brazilian Intensive Care Medicine Association; Commission of Intensive Therapy of the Brazilian Thoracic Society. Brazilian recommendations of mechanical ventilation. 2013. Part II. J Bras. 2014;40(5):458-86.
19. Sud S, Friedrich JO, Taccone P, Polli F, Adhikari NK, Latini R, et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2010;36:585.
20. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2013;368:2159.

Ventilação Mecânica e Monitoração Respiratória

24

Juliana Carvalho Ferreira
Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho

SUMÁRIO

Princípios básicos

A ventilação mecânica (VM) invasiva é realizada com aparelhos que, intermitentemente, insuflam ou auxiliam na insuflação dos pulmões com gás fresco. O gás fresco insuflado é uma mistura de ar ambiente e oxigênio, na qual controlamos a concentração de O_2 (F_IO_2) necessária para obter-se oxigenação adequada. O movimento do gás para dentro dos pulmões depende da geração de um gradiente de pressão entre o tubo orotraqueal e os alvéolos, que direciona o fluxo de ar. O modo ventilatório mais utilizado no mundo, volume controlado, permite o ajuste do volume corrente (V_T) que será ofertado ao paciente. Em alguns modos ventilatórios, também controlamos a velocidade com que o gás será administrado (fluxo inspiratório, $\dot{V}$) durante a inspiração. Na ventilação com volume controlado, ajustamos a forma da onda de fluxo: "descendente", "quadrada" (mantém um fluxo constante durante toda a inspiração), "ascendente" ou "sinusoidal". O número de ciclos respiratórios que os pacientes realizam em um minuto (frequência respiratória, f) também é determinado pelo operador na maioria dos modos ventilatórios, mas se o paciente fizer esforços inspiratórios com frequência maior do que aquela determinada, poderá aumentar essa frequência. O tempo inspiratório (TI) pode ser ajustado diretamente em alguns modos ventilatórios, ou ser consequência de outros ajustes, por exemplo, da combinação entre o ajuste do volume corrente e o fluxo inspiratório. O tempo expiratório (TE) vai ser resultante da frequência respiratória, seja ela ajustada ou gerada pelo paciente, e da duração do TI . O produto da f pelo V_T é o volume minuto (VE). A pressão nas vias aéreas pode ser ajustada diretamente nos modos limitados a pressão, ou monitorada nos modos limitados a volume. Pode-se monitorar a pressão de pico das vias aéreas (Ppico) e a pressão de platô (Pplatô), que é a pressão das vias aéreas medida durante uma pausa inspiratória, em que o fluxo inspiratório é zero e, portanto, não há resistência de vias aéreas (Figura 1). Entendendo esses conceitos, podemos prever as consequências dos ajustes que fazemos ao escolher parâmetros ventilatórios para um determinado paciente. Por exemplo, se optarmos por ventilar um paciente em volume assistido-controlado, temos que definir para o ventilador a f, o V_T e o $\dot{V}$, o que determinará o TI e, de acordo com as propriedades mecânicas do sistema respiratório do paciente, a pressão atingida nas vias aéreas. Quando optamos pelo modo assistido-controlado a pressão, definimos a f, a pressão inspiratória que deverá ser atingida nas vias aéreas e o tempo inspiratório, e o V_T será consequência desses ajustes e das propriedades mecânicas do sistema respiratório.

Nos últimos anos, uma série de novos ventiladores microprocessados e novos modos ventilatórios foi lançada no mercado, e os recursos de monitorização respiratória são cada vez mais sofisticados. Entretanto, estudos epidemiológicos mostraram que os modos convencionais são os mais usados ao redor do mundo, e nenhum modo ventilatório avançado, ou recurso de monitorização respiratória, por mais sofisticado que seja, se mostrou superior aos modos convencionais em termos de desfechos

■ **Figura 1.** Curvas de pressão, fluxo e volume em função do tempo. Ppico: pressão de pico; Pplatô: pressão de platô; PEEP: pressão positiva ao final da expiração; fluxo insp: fluxo inspiratório; fluxo exp: fluxo expiratório; VT: volume corrente.

clínicos. Por outro lado, estudos clínicos mostraram que o controle do volume corrente, disponível para ajuste direto ou indireto e de fácil monitorização em qualquer modo convencional, reduz a mortalidade de pacientes com insuficiência respiratória na síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Portanto, o entendimento dos princípios básicos de movimento do ar dentro dos pulmões durante a ventilação mecânica com pressão positiva, dos modos ventilatórios convencionais e da necessidade de monitorizar parâmetros essenciais como volume corrente, frequência respiratória e pressão de platô são fundamentais para todos que assistem pacientes críticos sob ventilação mecânica.

O ciclo ventilatório durante a ventilação mecânica com pressão positiva pode ser dividido em quatro fases (Figura 2), explicadas a seguir.

Início da fase inspiratória (disparo)

Fase em que termina a expiração e ocorre o disparo (abertura da válvula inspiratória) do ventilador, iniciando nova fase inspiratória.

Definimos um modo ventilatório como controlado quando o disparo ocorre a tempo, decorrente do ajuste de f, sem presença de esforço do paciente. Modos assistidos são aqueles em que o disparo pode ser gerado pelo paciente, quando o esforço inspiratório gera uma mudança de fluxo ou pressão predeterminada (sensibilidade), ou a tempo. Modos espontâneos são aqueles em que o disparo ocorre apenas por pressão ou fluxo, gerado pelo esforço do paciente.

No disparo a pressão, o ventilador detecta uma queda na pressão de vias aéreas resultante do esforço do paciente. Quando essa queda de pressão nas vias aéreas ultrapassa o limiar de pressão para o disparo (sensibilidade ou *trigger*, ajustado pelo operador), a válvula inspiratória é aberta e inicia-se o fluxo inspiratório.

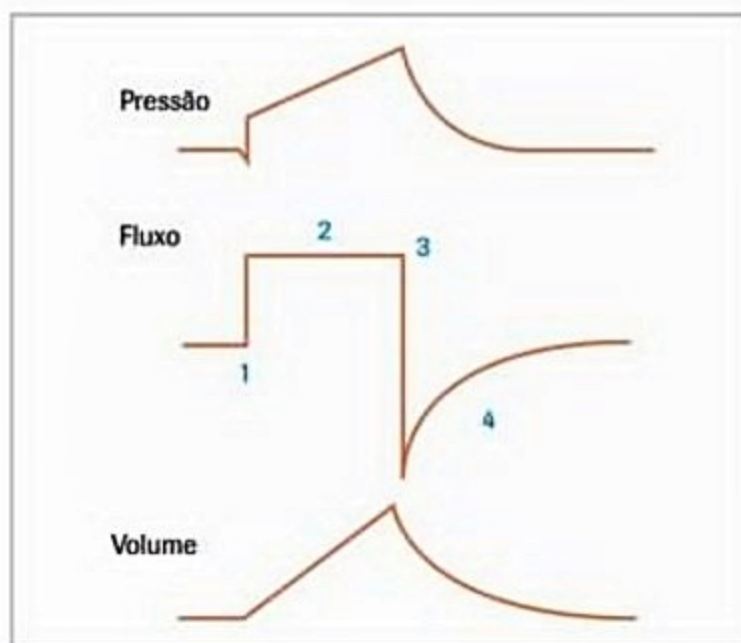
O disparo a fluxo envolve a detecção de um fluxo inspiratório gerado pelo esforço do paciente. Quando esse fluxo alcançar um determinado limite de sensibilidade, abre-se a válvula inspiratória e um novo ciclo ventilatório começa.

Fase inspiratória

Corresponde à fase do ciclo em que o ventilador realiza a insuflação pulmonar, conforme as propriedades elásticas e resistivas do sistema respiratório. A válvula inspiratória está aberta.

A quantidade de ar que entra em cada inspiração (V_T) e a velocidade com que esse volume é oferecido ($\dot{V}$) são diretamente ajustados pelo operador no modo volume controlado (VCV). A pressão de vias aéreas que será atingida durante a inspiração no modo VCV não é ajustada e depende dos ajustes de V_T e de propriedades mecânicas do sistema respiratório, portanto, deve ser monitorada com atenção. Nos modos limitados a pressão, como pressão controlada (PCV) e pressão de suporte (PSV), ajustamos a pressão de pico nas vias aéreas, e o fluxo é livre, dependente do esforço inspiratório do paciente e do ajuste de pressão inspiratória. O volume corrente será consequência do ajuste de pressão inspiratória e das propriedades mecânicas do sistema respiratório, e assim deve ser monitorado.

Final da inspiração (ciclagem)

Ciclagem é a transição da fase inspiratória para a fase expiratória. No modo volume controlado (VCV), a variável de ciclagem pode ser o volume, isto é, ocorre quando o volume inspiratório atinge o valor de volume corrente programado, ou pode ser o tempo, quando programamos uma pausa inspiratória que ocorre após ser atingido o volume corrente programado. No modo pressão controlada (PCV), a ciclagem é a tempo, resultante do ajuste do TI. No modo

■ **Figura 2.** Curvas de pressão, fluxo e volume em função do tempo. 1: disparo; 2: inspiração; 3: ciclagem; 4: expiração.

pressão de suporte (PSV), a ciclagem ocorre quando o fluxo inspiratório começa a cair e atinge uma porcentagem predeterminada do pico de fluxo, geralmente 25%, mas pode ser ajustada para 5 a 70% do pico de fluxo.

Fase expiratória

Momento seguinte ao fechamento da válvula inspiratória e à abertura da válvula expiratória, permitindo que a pressão do sistema respiratório equilibre-se com a pressão expiratória final determinada no ventilador. Ocorre de forma passiva, sem interferência do ventilador mecânico.

Modalidades ventilatórias convencionais

Modo volume controlado (VCV)

Neste modo, ajustamos o volume corrente, o valor e o formato do fluxo inspiratório e a frequência respiratória, além da PEEP, da FIO_2 e da sensibilidade de disparo. O disparo ocorre de acordo com a frequência respiratória ajustada pelo operador, ou decorrente de esforço do paciente. Chamamos o modo de controlado quando o disparo ocorre apenas a tempo, em pacientes sedados e sem *drive* respiratório, e de assistido-controlado quando há disparo a fluxo ou pressão decorrente do esforço do paciente em todos ou parte dos ciclos respiratórios. A ciclagem ocorre quando o ventilador atinge o volume corrente pré-ajustado (Figura 3).

É o modo ventilatório mais usado no mundo, segundo estudos epidemiológicos, e o modo que deve ser utilizado durante o cálculo da mecânica respiratória (resistência e complacência). Esse modo é particularmente indicado quando se considera importante manter o volume minuto constante, como em pacientes com hipertensão intracraniana, para os quais oscilações de $PaCO_2$ podem ser prejudiciais. Entretanto, não é possível controlar as pressões de pico ou platô, que devem ser monitoradas. Também é fundamental o ajuste de alarme de pico de pressão que impeça que altos picos ocorram e aumentem o risco de barotrauma.

Quando utilizado em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo, permite fixar o volume corrente em valores considerados protetores, abaixo de 6 mL/kg de peso ideal, mas tem a desvantagem de não permitir o controle da pressão de platô nem da pressão de distensão, as quais podem variar com mudanças na mecânica respiratória do paciente, e que portanto têm que ser monitorizadas de perto.

Pressão
Fluxo
Volume

Figura 3. Curvas de pressão, fluxo e volume em função do tempo, no modo volume controlado (VCV). Disparo a pressão, limitado a volume, com fluxo constante. No primeiro ciclo, a ciclagem ocorre a volume, assim que o volume corrente programado é atingido. No segundo ciclo, após ser atingido o volume corrente programado, ocorre uma pausa inspiratória: tanto a válvula inspiratória quanto a expiratória estão fechadas, e o volume corrente se acomoda nos pulmões. A pressão de vias aéreas, que aumentou na medida que o volume corrente entrou, cai, pois não há mais resistência no sistema. Em ambos os casos, fluxo e volume são definidos pelo operador, e a pressão de vias aéreas é consequência desses ajustes e da resistência e complacência do sistema respiratório.

Modo pressão controlada (PCV)

Neste modo ventilatório, ajustamos o limite de pressão inspiratória e o tempo inspiratório, além da PEEP, da FIO_2 e da sensibilidade de disparo. Em alguns aparelhos, ao invés de permitir o ajuste direto do TI, o ventilador permite ajuste da relação inspiração:expiração (relação TI/TE), sendo o TI uma consequência desse ajuste e do ajuste da frequência respiratória. O disparo pode ser a tempo, dependente da frequência respiratória ajustada (modo controlado), ou a fluxo ou pressão, decorrentes do esforço do paciente (modo assistido-controlado). A ciclagem é a tempo, isto é, a válvula expiratória se abre quando o tempo inspiratório ajustado pelo operador é atingido. Nesse modo, não ajustamos o volume corrente, que vai depender da pressão inspiratória pré-ajustada, da mecânica do sistema respiratório e do tempo inspiratório. O fluxo é livre, dependente da pressão inspiratória ajustada e do esforço do paciente (Figura 4).

O modo PCV é geralmente mais confortável do que o modo VCV para pacientes com *drive* preservado, pois o fluxo é livre, mas não há estudos clínicos que mostrem que um ou outro modo seja superior em termos de desfechos clínicos. A principal vantagem do modo PCV é o controle da pressão de pico inspiratória, reduzindo o risco de lesões pulmonares induzidas pelo ventilador. Entretanto, o volume corrente não é controlado e pode variar com alterações da mecânica respiratória. Em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo, esse modo pode ser vantajoso, pois permite limitar a Pplatô e a pressão de distensão durante a inspiração, mas é importante monitorar atentamente o volume corrente.

Ventilação mandatória intermitente sincronizada (SIMV)

O ventilador oferece ciclos controlados ou assistido-controlados de acordo com a frequência respiratória ajustada, e no intervalo entre dois ciclos controlados, per-

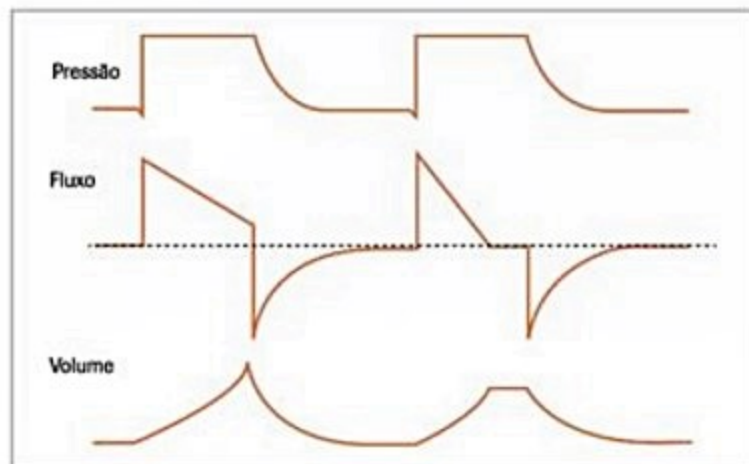



Figura 4. Curvas de pressão, fluxo e volume em função do tempo, no modo pressão controlada (PCV). Disparo a pressão, limitado a pressão, com fluxo livre, e ciclagem a tempo, assim que o tempo inspiratório programado é atingido. No primeiro ciclo, o fluxo inspiratório não chega a zerar ao final da inspiração, mas no segundo ciclo, que tem o mesmo tempo inspiratório, porém com complacência do sistema respiratório mais baixa, ocorre uma pausa inspiratória dinâmica: a válvula inspiratória está aberta, mas não há fluxo, pois a pressão alveolar se igualou à pressão das vias aéreas. Em ambos os casos, o volume corrente não é ajustado, e depende dos ajustes de pressão limite das vias aéreas e tempo inspiratório e da resistência e complacência do sistema respiratório.

Figura 5. Curvas de pressão, fluxo e volume em função do tempo, no modo SIMV. O primeiro ciclo é mandatório, no modo volume controlado (VCV), com disparo a pressão, limitado a volume, fluxo constante. O segundo ciclo é espontâneo, em pressão de suporte, com pressão constante e fluxo livre. Note que os dois ciclos têm tempos inspiratórios e volumes correntes distintos, o que pode causar assincronia paciente-ventilador quando ocorre uma alternância entre os dois tipos de ciclo.

mite que ciclos espontâneos ocorram se o paciente fizer esforço inspiratório. Chamamos esse modo de ventilação mandatória intermitente sincronizada (SIMV, do inglês *synchronized intermittent mandatory ventilation*) porque o ventilador permite que o disparo dos ciclos assistido-controlados ocorra a pressão ou fluxo.

Os ciclos controlados ou assistido-controlados podem ser em volume controlado, limitados a fluxo e ciclados a volume, ou com pressão controlada, limitados a pressão e ciclados a tempo (Figura 5).

Esse modo ventilatório garante um determinado número de ventilações ajustadas pelo operador, mas, ao mesmo tempo, permite ciclos espontâneos em seu intervalo, podendo ser utilizado na transição de um modo ventilatório controlado para um modo ventilatório espontâneo. Os ciclos espontâneos, por sua vez, podem ser completamente não assistidos, semelhantes a um CPAP (pressão positiva contínua nas vias aéreas).

No SIMV com volume controlado, ajustamos o volume corrente e o fluxo inspiratório, a frequência, sensibilidade, PEEP e FIO_2 como no modo VCV. Além disso, pode-se ajustar uma pressão de suporte para os ciclos espontâneos. Os ciclos controlados ocorrem na janela de tempo predeterminada (de acordo com a frequência respiratória do SIMV), porém sincronizados com o disparo do paciente. Se houver apneia, o próximo ciclo será disparado por tempo até que retornem as incursões inspiratórias do paciente. Se o paciente fizer esforços inspiratórios com frequência maior do que a preestabelecida, o ventilador permite ciclos espontâneos no intervalo entre dois ciclos controlados.

O SIMV com pressão controlada é semelhante, mas os ajustes necessários são a pressão inspiratória e o TI, além de PEEP, FIO_2, sensibilidade e frequência dos ciclos controlados, além da possibilidade de ajuste de pressão de suporte para os ciclos espontâneos.

Essa combinação das ventilações controladas a volume ou pressão com ventilações espontâneas assistidas faz com que o paciente tenha dois tipos de ciclos ventilatórios distintos. Quando a frequência das ventilações controladas é bem alta, o modo se parece muito com VCV ou PCV. Se a frequência é muito baixa, até 4 ciclos por minutos, o modo se parece com CPAP ou PSV. E quando a frequência ajustada é intermediária, pode gerar uma ventilação com padrão misto, que tem sido cada vez menos usada por ser um modo ventilatório que gera muita assincronia entre o paciente e o ventilador.

Ventilação com pressão de suporte (PSV)

No modo PSV, ajustamos a pressão de suporte, ou seja, a variação de pressão positiva nas vias aéreas durante a inspiração, além da PEEP, da FIO_2 e sensibilidade de disparo. Não há ajuste de frequência respiratória, o que faz com que o modo seja classificado como espontâneo. O disparo ocorre a pressão ou fluxo, de maneira idêntica a outros modos convencionais, e a ciclagem ocorre quando o fluxo inspiratório começa a cair até atingir uma porcentagem predeterminada do pico de fluxo inspiratório atingido, normalmente 25% do pico de fluxo, mas podendo será ajustado entre 5 e 70% do pico de fluxo na maioria dos ventiladores comercializados atualmente (Figura 6).

O modo PSV permite que o paciente controle sua frequência respiratória e module indiretamente o tempo inspiratório, pois se o paciente fizer esforço mais intenso, a queda do fluxo inspiratório é mais lenta, e o critério de ciclagem é atingido mais tardiamente. O paciente também pode interferir no volume corrente, que é influenciado pela mecânica do sistema respiratório, pelo ajuste

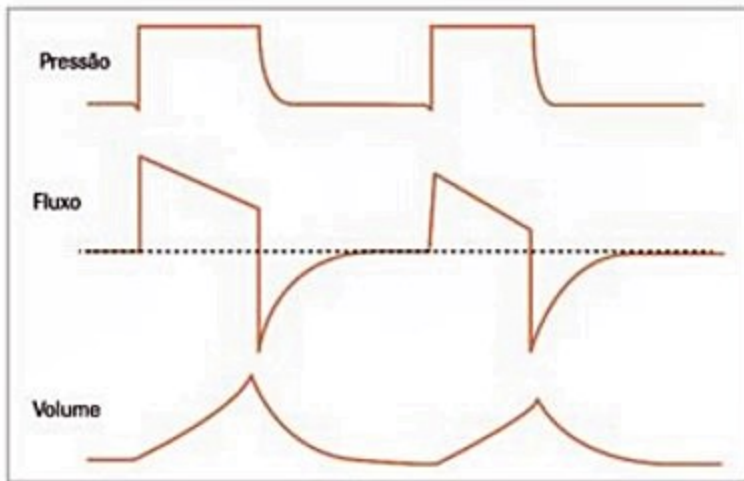



Figura 6. Curvas de pressão, fluxo e volume em função do tempo, no modo pressão de suporte (PSV). Disparo a pressão, limitado a pressão, com fluxo livre. A ciclagem ocorre quando o fluxo cai a uma determinada porcentagem do pico de fluxo, nesse caso, a 25%. No primeiro ciclo, o esforço do paciente é maior. Note que a pressão nas vias aéreas é a mesma, mas com esforço menor, no segundo ciclo, o pico de fluxo é menor, e consequentemente o tempo inspiratório e o volume corrente ficam menores. A ciclagem continua ocorrendo a 25% do pico de fluxo, mas o valor absoluto de fluxo no momento da ciclagem é menor no segundo ciclo, porque o pico de fluxo foi menor. Em ambos os casos, o volume corrente não é ajustado, e depende dos ajustes de pressão limite de vias aéreas e tempo inspiratório, do esforço do paciente e da resistência e complacência do sistema respiratório.

da pressão de suporte e também pela intensidade de esforço do paciente. É um modo muito utilizado em pacientes em melhora da insuficiência respiratória, pois permite maior controle do paciente sobre a ventilação e é menos desconfortável do que modos assistido-controlados para pacientes com sedação leve ou sem sedação. Como desvantagem, esse modo funciona apenas quando o paciente apresenta *drive* respiratório.

Pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP)

É um modo espontâneo, em que não há disparo nem ciclagem. O ventilador gera uma pressão positiva contínua nas vias aéreas e permite que o paciente ventile espontaneamente. O volume corrente depende totalmente do esforço inspiratório e da mecânica respiratória do paciente. É um modo ventilatório pouco utilizado em pacientes com ventilação mecânica invasiva, pois não oferece assistência inspiratória, e permite a compensação da resistência do tubo traqueal, sendo muito utilizado em ventilação não invasiva.

Monitoração do paciente sob ventilação mecânica

A monitoração respiratória na unidade de terapia intensiva (UTI) é fundamental para a avaliação inicial e seriada de pacientes com insuficiência respiratória e também para a detecção precoce de alterações respiratórias em pacientes críticos em geral. Para isso, utilizamos frequentemente na UTI monitoração contínua da frequência respiratória e oximetria de pulso, além de radiografia de tórax, gasometria arterial e medida da mecânica respiratória para pacientes sob ventilação mecânica.

Em pacientes portadores de insuficiência respiratória aguda, a monitoração avançada das funções do sistema respiratório é muito útil para o diagnóstico da causa e da gravidade da insuficiência respiratória, assim como para o acompanhamento da sua evolução.

Oximetria de pulso

A oximetria de pulso (SpO_2) permite estimar, de maneira não invasiva, a saturação arterial de oxigênio, utilizando uma tecnologia que mede a absorção de duas fontes de luz, uma infravermelha e uma vermelha. Utiliza um clipe que é colocado no dedo ou lóbulo da orelha do paciente, que emite duas fontes de luz, uma vermelha e outra infravermelha, e detecta a absorção de cada tipo de luz pelo sangue pulsando nas artérias. Quanto mais oxigenado estiver o sangue pulsando nas artérias, mais luz infravermelha será absorvida, permitindo estimar a saturação de hemoglobina no sangue periférico. Normalmente, sua acurácia é considerada boa em condições de normoxia e hipoxemia leves. Para níveis de SpO_2 abaixo de 75%, as diferenças entre a oximetria de pulso e a saturação arterial medida na gasometria arterial podem variar consideravelmente.

Fatores que podem interferir na estimativa da saturação de hemoglobina pela oximetria de pulso incluem hipotensão arterial, má perfusão e vasoconstrição periférica, pele escurecida, uso de esmaltes de unha, mau posicionamento do sensor, intoxicações por monóxido de carbono causando carboxi-hemoglobina, e meta-hemoglobinemia. A oximetria de pulso é útil na monitoração da saturação arterial para pacientes críticos, durante procedimentos anestésicos e procedimentos que utilizam sedação leve, como broncoscopias e cardioversão elétrica. Tem a vantagem de ser não invasiva, indolor e de baixo custo, além de permitir monitorização contínua da saturação acoplada ao monitor do paciente. Deve-se verificar a qualidade da onda de pulso no monitor antes de se verificar a leitura numérica da SpO_2. Em caso de dúvida, devemos comparar o valor lido com os valores da PaO_2 e SaO_2, além da mensuração de meta-hemoglobina e carboxi-hemoglobina na gasometria arterial.

Gasometria arterial

Uma amostra de sangue arterial sempre deve ser obtida do paciente crítico em insuficiência respiratória para avaliar a eficiência das trocas gasosas e da gravidade da insuficiência respiratória, além de permitir avaliar condições metabólicas e de equilíbrio acidobásico. A amostra de sangue arterial deve ser obtida de uma artéria periférica e encaminhada rapidamente para o laboratório, em seringa própria para evitar a coagulação. Os valores medidos diretamente são as pressões parciais dos gases

(PaO_2 e $PaCO_2$) e o pH; a saturação de O_2 e o valor do bicarbonato são estimados com o uso de equações, usando os valores obtidos de pH, $PaCO_2$ e PaO_2.

Gasometria venosa central

Pacientes críticos frequentemente têm um cateter venoso central inserido na veia jugular ou subclávia, cuja ponta fica posicionada na veia cava superior, que permite a coleta de sangue venoso central. A gasometria venosa central é muito útil na avaliação de pacientes hipotensos, em choque, com suspeita de hipovolemia e/ou como indicador indireto do débito cardíaco. Quanto menor o débito cardíaco, mais lenta é a passagem do sangue pela circulação sistêmica, e maior a extração de O_2 pelos tecidos, levando a redução da saturação venosa de oxigênio. Quando a saturação venosa central está abaixo de 70%, pode ser indicativa de hipovolemia e/ou de insuficiência cardíaca. A amostra ideal é aquela que contém o sangue venoso misto, isto é, sangue venoso obtido da via distal do cateter de artéria pulmonar (Swan-Ganz), que representa a drenagem das cavas superior e inferior. Entretanto, o uso de cateteres de artéria pulmonar está em queda, e as amostras são habitualmente colhidas de um cateter venoso central. É importante lembrar que um dos determinantes da SVO_2 é a SaO_2, portanto, em situações de hipoxemia extrema ou hiperoxia, o valor da SVO_2 deve ser visto com cautela.

Monitoração do CO_2 exalado ou final da expiração ($EtCO_2$)

A medida do CO_2 exalado pode ser obtida com um sensor de CO_2 exalado colocado no circuito do ventilador mecânico de pacientes sob ventilação mecânica. Para pacientes em ventilação espontânea, a monitoração do $ETCO_2$ pode ser obtida por meio da colocação de cateter nasal e obtenção de microamostras de CO_2 aspiradas e analisadas em monitor especial, mas que na prática não é utilizada, exceto para pesquisa. Em indivíduos com pulmões normais, o $ETCO_2$ tem valores próximos aos da $PaCO_2$, sendo geralmente 2 a 4 mmHg mais baixos. Nesse caso, o $ETCO_2$ apresenta boa correlação com a $PaCO_2$, podendo ser utilizado para monitoração da ventilação. Para pacientes com doenças pulmonares, em que o acoplamento entre a ventilação e a perfusão pulmonar não é perfeito, o gradiente entre a $PaCO_2$ e o $ETCO_2$ se acentua e não é fixo, isto é, pode variar ao longo das horas, não sendo, portanto, substituto da medida de $PaCO_2$ pela gasometria, nem parâmetro evolutivo. Nos pacientes com insuficiência respiratória, a contribuição para o gás expirado de unidades com distúrbios V/Q e de espaço morto faz cair a concentração de CO_2 no gás expirado e no $ETCO_2$. A monitorização do $ETCO_2$ é muito útil durante a intubação orotraqueal para verificação do posicionamento do tubo orotraqueal e durante a reanimação cardiopulmonar, pois a detecção de $EtCO_2$ entre 10 e 20 mmHg, é evidência de chegada de CO_2 aos pulmões em resposta à massagem cardíaca efetiva.

Métodos de imagem

Todo paciente internado na UTI deve ter pelo menos uma radiografia de tórax na admissão para avaliação dos campos pulmonares e da área cardíaca. A radiografia de tórax também deve ser utilizada para avaliação da posição de sondas e cateteres. Nos pacientes com insuficiência respiratória, a radiografia de tórax é imprescindível para auxiliar no diagnóstico, na gravidade e na resposta ao tratamento, e frequentemente é obtida de maneira seriada. Outros exames de imagem podem ser úteis para o diagnóstico da causa da insuficiência respiratória, como a angiotomografia de tórax para detecção de tromboembolismo pulmonar e a tomografia computadorizada (TC) convencional, que permite avaliar alterações do parênquima pulmonar e do mediastino, com excelente resolução espacial. Para pacientes com infiltrados pulmonares difusos, a TC pode ser útil como ferramenta diagnóstica para diferenciar entre processos inflamatórios, infecciosos e neoplásicos, e em especial na síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), para ajudar a estimar a porcentagem de colapso pulmonar e o potencial de recrutabilidade. Entretanto, sua realização envolve expor o paciente a altas doses de radiação ionizante, e o transporte para o setor de imagem do hospital.

Uma alternativa atraente à TC convencional é a tomografia de impedância elétrica, uma técnica não invasiva que consiste na colocação de uma faixa de eletrodos ao redor do tórax, a qual injeta correntes elétricas com alta frequência e baixa potência, e estima a quantidade de ar que entrou e saiu dos pulmões durante o ciclo respiratório pela variação de impedância (ou resistência à passagem de corrente elétrica) através da caixa torácica. É uma técnica indolor e sem riscos para o paciente, que não envolve o uso de radiação nem transporte para outros locais, e que permite monitorização contínua da ventilação e distribuição regional do volume corrente, podendo ser usada para detectar a presença de colapso e hiperdistensão alveolares durante a ventilação, e como ferramenta para titulação da PEEP e detecção de pneumotórax.

Mais recentemente, a ultrassonografia pleuropulmonar vem ganhando popularidade na avaliação e monitorização respiratória de pacientes críticos. Por ser um método relativamente barato, totalmente não invasivo e que pode ser realizado pelo intensivista, pode ser usado de maneira seriada. A ultrassonografia pode ser usada para descartar ou confirmar a presença de pneumotórax e derrame pleural, avaliar a presença e extensão de condensações pulmonares e para avaliar a presença e gravidade de alterações da mobilidade diafragmática. O ecocardiograma também pode ser utilizado para diagnóstico dos quadros de insuficiência cardíaca esquerda e/ou direita, para mensuração das pressões em território arterial pulmonar e acompanhamento após terapêutica trombolítica.

Monitoração dos parâmetros respiratórios

A medida do volume corrente expirado é utilizada para garantia de ventilação adequada, principalmente nos modos ventilatórios limitados a pressão e para verificação de possíveis vazamentos no tubo orotraqueal e no circuito do ventilador. A medida do volume corrente também é importante nos pacientes com doenças neuromusculares e para verificação da possibilidade de início de desmame dos pacientes em ventilação mecânica.

A mensuração constante da pressão traqueal contínua nos pacientes em ventilação mecânica permite verificar a adequada ventilação com pressão positiva e ainda detectar possíveis vazamentos e mau funcionamento do ventilador mecânico. A mensuração do pico de pressão traqueal permite a medida de complacência dinâmica e de resistência das vias aéreas, e a medição da pressão de platô possibilita mensurar a complacência do sistema respiratório. A medida da pressão de oclusão da pressão da boca nos primeiros 100 ms da respiração ($P_{0.1}$) determina o valor do *drive* automático da respiração, permitindo o acesso a situações de hipoventilação e/ou hiperestimulação central da respiração.

A mensuração dos fluxos inspiratórios e expiratórios será importante para a detecção de processos obstrutivos de vias aéreas e de presença de auto-PEEP, principalmente nos pacientes obstruídos.

Para avaliar a força muscular, podemos utilizar um manovacuômetro para medidas de pressão inspiratória e expiratória máximas. Quando a pressão inspiratória máxima (PImáx) é menor do que -80 cmH_2O, caracteriza-se um quadro de fraqueza muscular, e quando é menor que -20 cmH_2O, indica a necessidade de ventilação mecânica. A verificação de pressão expiratória máxima adequada (PEmáx), cujos valores de referência são de +80 a +120 cmH_2O, estima a efetividade de tosse do paciente em insuficiência respiratória.

Monitorização da mecânica respiratória

A monitorização da mecânica respiratória avalia as propriedades do sistema respiratório, isto é, da parede torácica e dos pulmões, que determinam a expansão torácica. Tem o objetivo de auxiliar no diagnóstico da causa da insuficiência respiratória, guiar a estratégia ventilatória para minimizar lesões e riscos associados à ventilação mecânica, permitir avaliação da resposta ao tratamento aplicado, além de otimizar a interação entre paciente e ventilador, podendo ser feita em condições estáticas ou dinâmicas.

A variação de pressão necessária para expandir o pulmão a um determinado volume é composta pelas pressões resistiva e elástica do sistema respiratório. O componente resistivo é dado principalmente pela resistência das vias aéreas, mas também pela resistência do tubo orotraqueal e circuito do ventilador, e o componente elástico é consequência da elastância (o inverso de complacência) da caixa torácica e dos pulmões.

Para medir a complacência e resistência do sistema respiratório, utilizamos o modo VCV, com volume corrente predeterminado e fluxo constante, realizando-se uma pausa inspiratória de 2 a 3 segundos, conforme mostrado na Figura 7.

O valor da resistência de vias aéreas inspiratórias obtém-se pela fórmula:

$$R = Pres/\dot{V}$$

Em que R = resistência de vias aéreas; Pres = pressão resistiva ou diferença entre a pressão de pico e de platô; e $\dot{V}$ = fluxo.

A resistência do sistema respiratório varia com a resistência das vias aéreas do paciente e a resistência do tubo endotraqueal, bem como com o fluxo inspiratório. Valores normais para um indivíduo saudável respirando espontaneamente são de 1 a 4 $cmH_2O/L/s$, mas para pacientes sob intubação oral com tubo traqueal de tamanho normal, pode chagar a 10 $cmH_2O/L/s$. Sua medida pode ser utilizada na avaliação de pacientes com insuficiência respiratória com o objetivo de identificar distúrbios ventilatórios obstrutivos, como ocorre na asma e na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e para avaliar a resposta a broncodilatadores.

A complacência do sistema respiratório pode ser monitorizada no ventilador na sua forma estática ou dinâmica. Para o cálculo da complacência estática, utilizamos a fórmula:

$$C_{est} = V_T/(Pplatô - PEEP)$$

Em que C_{est} = complacência estática; Vt = volume corrente; Pplatô = pressão de platô; e PEEP = pressão positiva ao final da expiração.

O valor normal de complacência estática do sistema respiratório de adulto saudável de altura e peso mediano na posição supina é de aproximadamente 50 a 80 mL/cmH_2O. A complacência estática pode ser utilizada como parâmetro de gravidade e melhora de colapso em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), podendo-se considerar como uma doença grave aquela com complacência menor que 25 mL/cmH_2O.

Na avaliação de pacientes sob VM com piora aguda, a redução da complacência estática pode associar-se a edema agudo de pulmão, atelectasias e colapso alveolar, por exemplo. Situações de queda da complacência da caixa torácica, como pneumotórax, derrame pleural e ascite, também podem levar a queda da complacência do sistema respiratório.

A complacência dinâmica inclui os componentes resistivo e elástico do sistema respiratório e do tubo endotraqueal, não sendo possível separá-los, mas tem a vantagem de permitir avaliações seriadas em paciente para os quais não esteja sendo usado fluxo constante no modo VCV. É calculada pela fórmula:

$$Cdin = V_T/(Ppico - PEEP)$$

Em que Cdin = complacência dinâmica; V_T = volume corrente; e Ppico = pressão de pico.

Além de complacência e resistência do sistema respiratório, devemos também monitorar a presença de hiperinsuflação pulmonar dinâmica, que chamamos de auto-PEEP ou PEEP intrínseca. A hiperinsuflação resulta da combinação de aplicação de altas frequências respiratórias e altos volumes correntes em pacientes com obstrução ao fluxo expiratório. Quando o tempo expiratório não é suficiente para a exalação do volume corrente inspirado, ocorre hiperinsuflação. O PEEP intrínseco pode relacionar-se a graves efeitos adversos, como barotrauma e instabilidade hemodinâmica, entre outros. Na beira do leito, a forma de identificar o PEEP intrínseco é a medida do PEEP total, em que se realiza uma manobra de pausa ao final da expiração no paciente relaxado imediatamente antes do início da próxima respiração (Figura 7). A pressão de vias aéreas no final dessa pausa vai refletir o grau de hiperinsuflação dinâmica de todas as unidades alveolares abertas e refletir o PEEP total ao qual o paciente está de fato submetido.

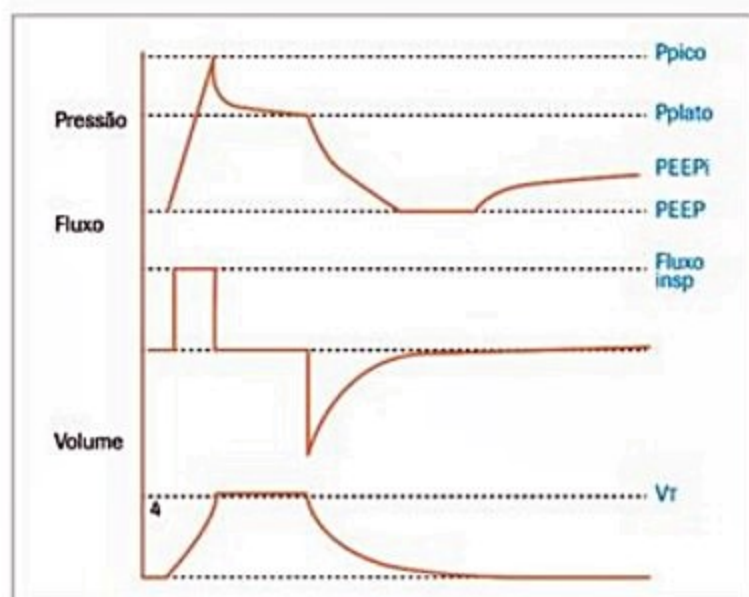



Figura 7. Curvas de pressão, fluxo e volume em função do tempo, no modo volume controlado (VCV), para cálculo de mecânica respiratória estática. O operador ajusta o fluxo e o volume corrente, e programa uma pausa inspiratória de 2 segundos. Logo após o disparo, o fluxo constante se inicia e a pressão de vias aéreas começa a subir. Atingido o volume corrente programado, inicia-se a pausa inspiratória: tanto a válvula inspiratória quanto a expiratória estão fechadas, e o volume corrente se acomoda nos pulmões. A pressão de vias aéreas, que aumentou na medida que o volume corrente entrou atingindo seu pico (Ppico), cai, pois não há mais resistência no sistema, até um novo valor, denominado Pplatô (pressão de platô). Terminada a pausa, a válvula expiratória se abre e ocorre expiração passiva. Quando todo o volume corrente anterior foi exalado, é feita uma pausa expiratória, durante a qual ambas as válvulas estão fechadas e a pressão das vias aéreas se iguala à pressão alveolar. Se houver hiperdistensão dinâmica, ou PEEP intrínseca, a pressão nas vias aéreas durante essa pausa expiratória se elevará, revelando a PEEP total a que o paciente está submetido. Ppico: pressão de pico; Pplatô: pressão de platô; PEEP: pressão positiva no final da expiração; fluxo insp: fluxo inspiratório; V_T: volume corrente; PEEPi: PEEP intrínseca.

Referências bibliográficas

1. Bonassa J. Princípios básicos dos ventiladores artificiais. In: Carvalho CRR, Ferreira JC, Costa ELV, eds. Ventilação mecânica: princípios e aplicação. São Paulo: Atheneu; 2015. p. 19-39.
2. Toufen Jr C, Carvalho CRR. Modos convencionais de ventilação mecânica. In: Carvalho CRR, Ferreira JC, Costa ELV, eds. Ventilação mecânica: princípios e aplicação. São Paulo: Atheneu; 2015. p. 73-85.
3. Jubran A, Tobin MJ. Monitoring during mechanical ventilation In: Tobin MJ, ed. Principles and practice of mechanical ventilation. New York: McGraw-Hill; 2012. p. 1139-68.
4. Hess D. Capnometry. In: Tobin MJ, ed. Principles and practice of intensive care monitoring. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 337-400.
5. Jubran A. Pulse oxymetry. In: Tobin MJ, ed. Principles and practice of intensive care monitoring. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 261-88.
6. Waxman K, Bongard FS, Sue DY. Intensive care monitoring. In: Bongard FS, Sue DY, eds. Current: critical care diagnosis and treatment. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 204-27.
7. Caples Sean M, Hubmayr R. Respiratory monitoring tools in the intensive care unit. Curr Opin Crit Care. 2003;9(3):230-5.
8. Stenqvist O. Practical assessment of respiratory mechanics. Br J Anaesth. 2003; 91(1):92-105.
9. Bekos V, Marini JJ. Monitoring the mechanically ventilated patient. Crit Care Clin. 2007;23(3):575-611.

Emergências e Terapia Intensiva

Editores:
Irineu Tadeu Velasco, Fabiano Pinheiro da Silva,
Rodrigo Antonio Brandão Neto

1 Abordagem Inicial do Paciente Grave

Daniel Neves Forte
Antonio Paulo Nassar Junior
Herlon Saraiva Martins

SUMÁRIO

Introdução e definições

Atender pacientes em situações de emergência requer calma, conhecimento, treinamento e experiência. De posse destas qualidades, o médico desenvolve o que talvez seja a habilidade mais relevante nestas situações: reconhecer prioridades. O conceito de prioridades envolve desde saber priorizar corretamente o atendimento, passa pelos dados de história e de exame físico que devem ser procurados, até a conduta a ser feita inicialmente. Este capítulo aborda o atendimento inicial às emergências. Assim, enfatiza o atendimento naqueles minutos que precedem o diagnóstico, imediatamente após a chegada do paciente no pronto-socorro, ou logo após a do médico. Nesses minutos, identificar um paciente potencialmente grave, colher uma história direcionada e fazer um exame físico mínimo são decisivos para se obter um diagnóstico correto. Diagnósticos sindrômicos, como choque ou insuficiência respiratória, são de grande valia, por serem o ponto de partida para investigações mais específicas[1,2].

Identificação de pacientes potencialmente críticos

Afecções em praticamente qualquer órgão ou sistema podem implicar doenças graves. Porém, como regra geral, essas condições tornam-se emergenciais quando repercutem em um dos três grandes sistemas: o cardiovascular, o respiratório ou o sistema nervoso central, devendo receber prioridade de atendimento. A rápida identificação do paciente crítico pode ser feita observando-se esses três sistemas. Assim, alguns estudos mostraram diminuição do número de paradas cardiorrespiratórias intra-hospitalares com a simples padronização da identificação de pacientes potencialmente graves, priorizando seu atendimento por uma equipe com treinamento em emergências[3].

De modo geral, um paciente que apresente os achados de história ou de exame físico descritos no Quadro 1 deve ter atendimento emergencial e prioritário. É importante salientar que tais sinais não são patognomônicos de emergências, e que, do mesmo modo, existem emergências que não apresentam, necessariamente, esses sinais. Porém, esses critérios são bastante sensíveis para identificar uma situação de potencial emergência, que requer atendimento diferenciado e precoce.

Quadro 1. Prioridade no atendimento na emergência
■ Rebaixamento agudo do nível de consciência (queda na escala de coma de Glasgow ≥ 2 pontos)
Alterações importantes dos sinais vitais ■ Frequência respiratória (FR) > 36 ou < 8 ipm ou uso de musculatura acessória ■ Saturação arterial de oxigênio ($SatO_2$) < 90% ■ Frequência cardíaca (FC) > 130 ou < 40 bpm ■ Pressão arterial sistólica (PAS) < 90 mmHg ■ Enchimento capilar (EC) > 3 segundos
Pacientes com achados potencialmente emergenciais ■ Precordialgia ou dor torácica ■ Febre com suspeita de neutropenia ■ Suspeita de obstrução de via aérea ■ Alterações neurológicas agudas: déficits motores, afasias, convulsões, *delirium* ■ Intoxicações exógenas agudas ■ Hematêmese, enterorragia ou hemoptise ■ Dor intensa

Achados clínicos e tratamento inicial

Uma vez identificada uma situação de potencial emergência, o primeiro passo é sempre pedir ajuda, conforme preconizado pelo suportes básico (BLS) e avançado de vida (ACLS). Quando essas situações acontecem fora do ambiente hospitalar, ligar ou pedir para ligarem imediatamente para o Serviço de Atendimento Médico de Urgência (SAMU) (em São Paulo, 192) ou para o Resgate do Corpo de Bombeiros (193) é fundamental. Em caso de suspeita de parada cardiorrespiratória (paciente não responde), é essencial solicitar o desfibrilador.

Suporte avançado de vida

Nas situações de potencial emergência ocorridas dentro do ambiente hospitalar, deve-se proceder obedecendo os mesmos princípios. Assim, também no hospital, pedir ajuda é fundamental, e consiste em chamar pelo auxílio da enfermagem e pelo desfibrilador. Por mais qualificado que seja o médico emergencista, o atendimento nunca será tão rápido e eficiente como quando realizado por um médico auxiliado por um enfermeiro. Além disso, são importantes os aparatos técnicos para o atendimento. Nas enfermarias e andares, eles estão disponíveis nos carrinhos de parada. No pronto-socorro, o melhor a fazer é conduzir o paciente imediatamente à sala de emergência[4].

Uma vez requerida a solicitação de ajuda, o atendimento inicial deve seguir as mesmas recomendações do suporte avançado de vida (ACLS), a saber:

A. Checar e permeabilizar a via aérea.

B. Checar respiração. Caso não haja respiração espontânea, devem ser feitas duas ventilações de resgate.

C. Checar pulso carotídeo. Caso não seja constatado pulso em, no máximo, 10 segundos, a manobra de reanimação cardiopulmonar deve ser iniciada, e os protocolos estabelecidos pelo ACLS seguidos. Caso seja constatada presença de pulso, deve-se proceder a sequência Manutenção, Oxigênio e Veia (MOV).

MOV

MOV é a sigla para Monitorização, Oxigênio e Veia. Consiste em realizar a monitorização cardioscópica, de pressão arterial e de oximetria de pulso. Por meio desta monitorização são obtidos os principais sinais vitais. Oxigênio suplementar deve ser oferecido a todo paciente em potencial emergência. Caso na monitorização seja encontrada saturação periférica de oxigênio < 90%, oxigênio deve ser ofertado por meio de dispositivos que oferecem maior quantidade de O_2, como máscaras de alto fluxo, de Venturi ou de Douglas. Se a saturação for > 90%, cateter nasal de O_2 com fluxo de 3 L/min é, muitas vezes, suficiente neste primeiro momento. Por fim, providenciar um acesso venoso de grosso calibre (jelco calibre 16 ou 18), com preferência pelas veias antecubitais, é importante para que as condutas a serem tomadas nos próximos passos possam ser instituídas no menor tempo possível. Especialmente nos casos de rebaixamento agudo de nível de consciência, o exame de glicemia capilar pode ser realizado neste momento.

Queixa e duração de forma objetiva

Concomitantemente a estes procedimentos, cabe ao médico esclarecer a queixa e a duração desta de forma objetiva. Esses dados são fundamentais para a condução adequada de qualquer caso em pronto-socorro, porém, muitas vezes, são menosprezados e, eventualmente, até ignorados. Objetividade é o principal aspecto neste ponto. Perguntar ativamente: "O quê o senhor(a) está sentindo agora?", "A que horas começou?", "Já sentiu isso antes", "Como é a dor: um aperto, uma queimação, uma pontada?", podem mudar por completo a hipótese diagnóstica. Tão importante quanto caracterizar a queixa e a duração é perguntar por fatores associados, antecedentes patológicos importantes e utilização de medicações, se o paciente faz acompanhamento médico ou trouxe alguma receita ou exame prévio.

Em atendimentos de emergência com equipes bem treinadas, enquanto o enfermeiro realiza o "MOV", o médico checa os dados de história do paciente. Médicos bem treinados em emergência muitas vezes obtêm dados da história enquanto realizam o exame físico. O exame físico realizado em situação de emergência tem algumas peculiaridades em relação ao realizado em situação de estabilidade clínica, como em um consultório ou enfermaria. O tempo, ou melhor, a falta dele é a principal causa dessas peculiaridades. Em poucos minutos, o médico deve realizar um exame físico abrangente, que ofereça dados suficientes para elaborar uma boa hipótese diagnóstica (Quadro 2).

Ressaltamos que esse exame é o mínimo a ser feito em uma situação de emergência clínica que não seja uma parada cardiorrespiratória. Um exame adequado para

Quadro 2. Exame físico mínimo em pacientes potencialmente graves
Exame neurológico mínimo: escala de coma de Glasgow, procura de déficits motores nos quatro membros e simetria, avaliação de pupilas e de sinais de meningismo
Exame cardiovascular mínimo: ausculta cardíaca nos quatro focos principais (avaliação do ritmo, de sopros, B3 e de abafamento de bulhas), procura de estase jugular, avaliação da perfusão periférica e dos pulsos periféricos (presença e simetria)
Exame pulmonar mínimo: ausculta em, pelo menos, quatro campos pulmonares (procura de crepitações, sibilos, derrames, roncos) e inspeção do uso de musculatura acessória
Exame abdominal mínimo: sinais de peritonismo, dor e grandes massas e visceromegalias
Membros: edemas, sinais de empastamento de panturrilhas
Aspecto geral: avaliação de mucosas e estado geral do paciente, procura por sinais de desidratação, cianose, icterícia, petéquias ou palidez cutânea

uma situação de estabilidade clínica é muito mais completo e, consequentemente, complexo, porém, não é factível em uma situação de emergência. Do mesmo modo, uma vez constatada ou obtida uma situação de estabilidade, tanto a história quanto o exame físico devem ser reavaliados com o detalhamento necessário.

A avaliação inicial como um todo trará informações necessárias para determinar se o paciente em questão enfrenta ou não uma situação de emergência/urgência. Caso não o seja, o paciente deve ser removido da sala de emergência o quanto antes, para que não atrapalhar uma eventual emergência.

Com os dados iniciais de história e exame físico, o emergencista deve ser capaz de elaborar uma hipótese diagnóstica sindrômica inicial (choque, insuficiência respiratória aguda ou rebaixamento do nível de consciência).

Choque

O resultado do bom funcionamento do sistema cardiovascular é a boa perfusão dos demais órgãos e sistemas. Assim, a avaliação deste sistema envolve necessariamente a perfusão tecidual.

No exame cardiovascular mínimo, realizado durante um atendimento inicial à emergência, deve constar obrigatoriamente: avaliação de frequência cardíaca e pressão arterial (sinais vitais), avaliação de estase jugular, ausculta cardíaca nos quatro focos principais, avaliação dos pulsos periféricos radial e tibial posterior, do tempo de enchimento capilar e da temperatura de extremidades. Esses exames fornecem informações suficientes para se fazer diagnósticos de situações de emergência no menor tempo possível. Uma vez realizada a estabilização inicial do quadro e afastado o risco imediato à vida, esses exames devem ser refeitos e aprofundados.

Em situações de baixo débito cardíaco, independentemente da causa (síndrome coronária aguda, hipovolemia, choques obstrutivos, como no pneumotórax hipertensivo ou o tamponamento cardíaco), o organismo priorizará a perfusão de órgãos nobres, como o cérebro e o próprio coração. A avaliação das extremidades trará informações valiosas para este diagnóstico. Um enchimento capilar lentificado (> 3 segundos) é relacionado a vasoconstrição periférica, mecanismo comum nas fases iniciais de situações de baixo débito. Enchimento capilar lentificado associado à diminuição de temperatura de membros são achados muito sugestivos de situações de baixo débito cardíaco. A palpação dos quatro pulsos periféricos pode trazer informações como assimetria de pulsos, compatíveis com diagnósticos de dissecção de aorta torácica ou de doença arterial periférica.

Sistema venoso

O sistema venoso constitui o lado de menor pressão. A pressão venosa é basicamente determinada pela capacitância do sistema venoso e pelo grau de seu enchimento, que podem ser avaliados por meio da observação estimativa do grau de estase jugular ou, de forma invasiva, pela pressão venosa central (PVC). A pressão venosa média e a de átrio direito influenciarão o retorno venoso (RV) ao coração, determinando o enchimento ventricular. Situações que aumentem a pressão venosa média (como hipervolemia iatrogência ou secundária à insuficiência renal oligoanúrica) ou a pressão de átrio direito (como insuficiência e tamponamento cardíacos) frequentemente se apresentam com estase jugular. No entanto, usar a PVC como forma de guiar a expansão volêmica é uma conduta absolutamente errada uma vez que este parâmetro estático é incapaz de medir se o paciente necessita ou se beneficia de fluidos[18].

Cronotropismo

O cronotropismo é facilmente avaliado pela medida da frequência cardíaca. Bradiarritmias são causas importantes de situações de baixo débito cardíaco e, uma vez suspeitadas, devem ser prontamente confirmadas e corrigidas, por meio de eletrocardiograma e de intervenções específicas (marca-passo transcutâneo, atropina etc.). Taquiarritmias diminuem o tempo de enchimento ventricular, comprometendo o DC. Essas situações são especialmente importantes quando a frequência cardíaca é superior a 150 bpm. Do mesmo modo, devem ser rapidamente confirmadas e corrigidas, conforme discutido em capítulo específico.

Inotropismo

A avaliação do inotropismo requer mais recursos. Em uma avaliação inicial durante um atendimento a uma emergência, a ausculta cardíaca é rápida, não-invasiva e pode trazer informações importantes. É determinante que seja realizada pelo menos nos quatro focos principais, atentando-se especialmente para: ritmicidade, sopros, presença de terceira bulha ou de abafamento de bu-

lhas. A presença de terceira bulha traz informações extremamente relevantes e específicas. O mecanismo causador de B3 ou ritmo de galope envolve a diminuição da fração de ejeção sistólica. Essa diminuição faz com que sobre sangue não ejetado no ventrículo, gerando uma pressão residual elevada ao final da sístole e início da diástole. Durante o período diastólico, quando este sangue flui do átrio para o ventrículo, encontra-o repleto de sangue, emitindo um som característico, a terceira bulha (B3), bastante sugestivo de insuficiência cardíaca descompensada. Já o abafamento de bulhas ocorre classicamente em situações de tamponamento cardíaco, embora seja mais frequente em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, quando há alterações da conformação da caixa torácica que levam a maior interposição de ar entre o coração e a parede do tórax.

Em caso de suspeita de inotropismo agudamente comprometido, torna-se obrigatória a exclusão de síndrome coronariana aguda. Assim, perguntar ativamente por dor torácica, fatores de risco para doença cardiovascular (hipertensão arterial sistêmica – HAS, diabete melito – DM, dislipidemia – DLP, tabagismo e antecendente familiar), realizar um eletrocardiograma e solicitar marcadores de necrose miocárdica é fundamental.

Má-perfusão

Caracterizar má-perfusão é mais que caracterizar hipotensão. Assim, uma vez realizados os passos iniciais para o paciente potencialmente grave, conforme descrito previamente, aqueles com suspeita de choque devem ser avaliados especificamente, para que seja obtido um diagnóstico preciso, ao mesmo tempo em que são recebidas as primeiras medidas terapêuticas.

Deve-se procurar por sinais indicativos de estados de má perfusão, em geral associados com disfunção orgânica aguda, como hipotensão, taquicardia, oligúria etc. (Quadro 3). A presença de manchas arroxeadas (*mottle*, na descrição original em inglês) nos membros inferiores, que progridem dos joelhos à raiz das coxas, é um sinal de má perfusão e péssimo prognóstico em choque séptico[19,20].

Obviamente, esses sinais não são patognomônicos de estados de má-perfusão. No entanto, em casos em que o restante do quadro clínico é compatível, devem ser interpretados como tal até prova em contrário.

Quadro 3. Indicadores de má-perfusão por sistemas
Cardiovascular: hipotensão e taquicardia e/ou acidose metabólica com aumento de lactato arterial
Respiratório: sinais de insuficiência respiratória, conforme descrito a seguir
Nervoso central: rebaixamento do nível de consciência, *delirium*
Urinário: oligúria aguda e aumento de escórias nitrogenadas
Digestório: aumento de bilirrubinas (colestase transinfecciosa) e íleo paralítico metabólico
Hematológico: coagulação intravascular disseminada

Lactato e *base excess*

A gasometria e os lactatos são de grande importância. A acidose metabólica com hiperlactatemia é um dos grandes marcadores de mortalidade do paciente grave e, muitas vezes, é sinal precoce de uma evolução ruim ainda não evidente. Assim, a acidose metabólica pode aparecer antes da hipotensão, indicando a gravidade do estado do paciente[5-7], especialmente em casos de infecção[21,22].

Causa da má-perfusão

Uma vez caracterizado o estado de má-perfusão, deve-se então tentar esclarecer a etiologia do choque, que pode ser:

- Hipovolêmico (hemorrágico ou por desidratação).
- Distributivo (séptico, anafilático).
- Cardiogênico (insuficiência cardíaca aguda, normalmente secundária a infarto agudo do miocárdio).
- Obstrutivo (secundário a embolia pulmonar ou pneumotórax hipertensivo).

A avaliação inicial com história dirigida e exame mínimo quase sempre fornece os elementos essenciais para estes diagnósticos. Uma vez estabelecida a hipótese diagnóstica inicial, pode-se iniciar o tratamento específico (Figura 1).

Insuficiência respiratória

A insuficiência respiratória é definida como a incapacidade aguda do sistema respiratório em manter a oxigenação arterial e a eliminação do gás carbônico[8]. Classicamente, é divida em tipo 1 (hipoxêmica, definida como $PaO_2 < 60$ mmHg) e tipo 2 (hipercápnica, definida como $PaCO_2 > 50$ mmHg e $pH < 7{,}30$).

Ventilação

A ventilação compreende a passagem do ar do ambiente externo até o alvéolo. Para que seja realizada, deve-se ter, inicialmente, o centro respiratório no bulbo cerebral íntegro. Lesões cerebrais de tronco ou distúrbios tóxico-metabólicos graves podem comprometer o estímulo à ventilação, levando à insuficiência respiratória. Intoxicações por fármacos depressores do sistema nervoso central, como opioides e benzodiazepínicos, também comprometem o centro respiratório.

Uma vez que o centro respiratório esteja íntegro, o próximo passo para que ocorra ventilação é gerar uma diferença de pressão entre o alvéolo e o ar ambiente. Esta diferença é obtida pela expansão da caixa torácica por meio da musculatura respiratória. O principal músculo envolvido é o diafragma. No entanto, existem diversas situações clínicas em que este músculo pode vir a fadigar, como o aumento do trabalho imposto ao músculo e a diminuição da força muscular e, em algumas situações, da soma de ambos (Quadro 4).

Pacientes com suspeita de má-perfusão

- Reavalie sinais vitais
- Oxigênio, acesso venoso, monitorização multiparamétrica
- Monitorização do débito urinário se possível
- Gasometria arterial com lactato
- Exames gerais, RX de tórax no leito e ECG

Reavalie história:
Sintomas de infecção, caracterizar a dor torácica, antecedentes de cardiopatia, DPOC, imunodeficiência, medicações em uso (p. ex. anticoagulantes orais) etc.

Suspeita clínica de infecção:
Sinais de sepse e sinais de disfunção de pelo menos um órgão ou sistema (sepse grave)

- Hemoculturas e culturas específicas conforme o sítio infeccioso
- Antibióticos IV de largo espectro o mais precoce possível
- Avaliação cirúrgica nos casos indicados
- Ressuscitação hemodinâmica: manter PAM > 65 e < 90 mmHg; diurese > 0,5 mL/kg/h
- Iniciar com soro fisiológico (até 15 mL/kg/h); drogas vasoativas conforme a necessidade
- Manter oxigenação adequada, IOT se necessária
- Vaga de UTI o mais breve possível (idealmente antes de 6 horas de admissão)
- Reavaliação pela evolução da acidose metabólica e do lactato e, idealmente, pela saturação venosa central de O_2

Reavalie exame físico:
Enchimento capilar, estase jugular, abafamento de bulhas cardíacas ou de sopros, arritmias, diferença de ausculta entre hemitórax, febre etc.

Sinais de baixo débito:
Extremidades frias, diminuição da PA sistólica ou "pinçamento" da PA, taquicardia, enchimento capilar diminuído, letargia, oligúria

Evidências de falência ventricular:
Estase jugular, hepatomegalia, edema de MMII, antecedentes de ICC ou de IAM

- Exclua IAM
- Se PAM < 70 ou PAS < 90 considere drogas vasoativas
- Se PAM > 70 e PAS > 90 considere vasodilatadores e/ou inotrópicos

Sinais de hipovolemia:
Sangramento (pode ser oculto), sinais de desidratação grave

- Expansão volêmica
- Procurar causa do sangramento ou de perdas hídricas
- Avaliar plaquetas, coagulograma, eletrólitos e função renal

Sinais de choque obstrutivo:
- Tamponamento pericárdico: estase jugular, abafamento de bulhas, atrito pericárdico, pulso paradoxal, RX com aumento da área cardíaca. Conduta: punção de Marfan. Sempre que possível guiada por USG
- Pneumotórax hipertensivo: diminuição assimétrica da ausculta pulmonar com timpanismo à percussão, devido à palpação da traqueia. Conduta: punção de alívio. Casos de iminência de PCR não devem esperar o RX. Drenagem subsequente
- TEP maciço: história sugestiva, fatores de risco, taquicardia, hipotensão, hipoxemia e sinais de falência ventricular direita. Conduta: estabilização hemodinâmica, IOT S/N, exames complementares de acordo com o caso, trombólise com rt-PA 100 mg, IV em 2 horas, seguido de heparinização

Figura 1. Manejo de pacientes com suspeita de má-perfusão.

Musculatura acessória

Uma vez que o diafragma apresente fadiga, a musculatura respiratória acessória ajudará no processo de expansão da caixa torácica. Em adultos, ficará evidente, inicialmente, a tiragem subdiafragmática e intercostal, resultado do uso dessa musculatura. Quando estes músculos também estiverem fadigados, observar-se-á o aparecimento de tiragem de fúrcula, decorrente do uso dos músculos escalenos e esternocleidomastoideo. Em seguida, o organismo recorrerá ao aumento do diâmetro das narinas para facilitar a passagem de ar, com consequente batimento de asa de nariz. Por fim, quando não houver mais musculatura torácica para realizar a ventilação, o organismo recorrerá a um mecanismo extremo para expandir a caixa torácica, a respiração paradoxal abdo-

Quadro 4. Causas de aumento do trabalho da musculatura respiratória

Diminuição da complacência pulmonar: torna o pulmão mais "duro" e, portanto, mais difícil de ser expandido: pneumonias extensas, SARA, fibrose pulmonar, edema agudo de pulmão etc.
Aumento da necessidade ventilatória: sepse ou acidose metabólica
Dificuldade para gerar gradiente de pressão entre o ambiente e o espaço pleural: auto-PEEP (p. ex., comum em quadros de broncoespasmo grave)
Diminuição da força muscular: casos de desnutrição, em doenças crônicas, ventilação mecânica prolongada ou mesmo em senilidade

minal. Quando isso ocorre, em minutos essa musculatura também entra em fadiga, motivo pelo qual sua presença é sinal de iminência de parada respiratória.

Vias aéreas pérvias

Para que o ar possa passar pelas vias aéreas, elas devem estar pérvias. No adulto, a causa mais importante de obstrução de via aérea superior é a queda da musculatura hipoglosso sobre a hipofaringe em situações de rebaixamento de nível de consciência. Assim, essa causa deve ser prontamente revertida com a manobra de abertura da via aérea apropriada. A causa mais comum de obstrução de via aérea inferior é o broncoespasmo, o qual deve ser suspeitado na presença de ausculta pulmonar com sibilos, que aparecem inicialmente à expiração. À medida que se agrava, acomete também a inspiração. O tratamento inicial para broncoespasmo inclui broncodilatadores, como beta-2-agonistas, anticolinérgicos e, em casos de asma, anti-inflamatórios esteroides.

Retenção de CO_2

O acometimento da ventilação levará à retenção de CO_2 arterial e à insuficiência respiratória tipo 2. Em um paciente com essa suspeita diagnóstica, todas essas causas devem ser ativamente procuradas e, então, descartadas ou confirmadas e tratadas. A redução da ventilação alveolar leva, secundariamente, a uma queda da pressão alveolar de oxigênio e hipoxemia.

Oxigenação

Uma vez que o processo de ventilação esteja íntegro e o ar chegue ao alvéolo, inicia-se o processo de oxigenação. A passagem do oxigênio do alvéolo para o capilar é influenciada, principalmente, pela fração inspirada de oxigênio (FiO_2), pela pressão atmosférica, pela difusão entre a membrana alvéolo-capilar e pela relação ventilação/perfusão. *Déficits* de oxigenação são as causas mais frequentes e graves de hipoxemia. Portanto, quando constatada, essas causas precisam ser lembradas para que se possa atuar especificamente em cada uma delas e chegar à reversão.

A maneira mais rápida de corrigir a hipoxemia é aumentar a FiO_2. Cateteres nasais de O_2 fornecem baixo fluxo de oxigênio e, portanto, não são apropriados para essa finalidade. São úteis, entretanto, para fornecer O_2 suplementar em situações de risco, mas não para corrigir hipoxemia no momento da abordagem inicial de uma emergência. Máscaras de O_2 de alto fluxo, com válvulas de Venturi que fornecem FiO_2 variáveis ou máscaras de Douglas com reservatório de O_2 são mais adequadas nessa situações. Outro modo de intervir para a elevação da pressão alveolar de O_2 e assim melhorar a oxigenação é aumentar a pressão atmosférica, o que foi obtido fornecendo pressão positiva nas vias aéreas, de forma invasiva ou não.

Difusão

Podem ocorrer alterações da difusão como causa de hipoxemia, porém são raras e, em geral, restritas a doenças pulmonares em fase avançada, como enfisema ou fibrose pulmonares.

Espaço morto e efeito *shunt*

Alterações na relação V/Q são causas frequentes, mas podem ser tratadas. Ocorrem secundariamente à redução da perfusão em unidades ventiladas de modo adequado (efeito *shunt*) ou à redução da ventilação em regiões que mantêm perfusão adequada (efeito espaço morto) (Quadro 5).

Gradiente alvéolo-arterial

O gradiente alveoloarterial é uma ferramenta que permite diferenciar se a hipoxemia é decorrente da diminuição da ventilação alveolar ou da oxigenação do sangue, e é calculado com a fórmula:

$$G\ (A\text{-}a) = pAO_2 - paO_2$$
$$\text{Em que: } PAO_2 = FiO_2\ (PB\text{-}pH_2O) - 1{,}25\ PaCO_2/Qrespiratório$$

Considerando um paciente que respira ar ambiente ($FiO_2 = 0{,}21$), com pressão atmosférica (760 mmHg), em

Quadro 5. Espaço morto *versus shunt*

Efeito *shunt*: é uma das principais causas de hipoxemia em pronto-socorro e UTI. O *shunt* verdadeiro ocorre quando o sangue vai do leito venoso para o arterial sem passar pela circulação pulmonar. Assim, são causas de *shunt* verdadeiro: comunicações intraventriculares e fístulas arteriovenosas. Quando o sangue passa pela circulação pulmonar sem ser oxigenado, há o efeito *shunt*. Qualquer causa que leve ao colapso ou ao preenchimento alveolar promoverá efeito *shunt*. Assim, colapso alveolar por atelectasias ou preenchimento por pus (pneumonias), transudato (edema agudo de pulmão) ou sangue (hemorragia alveolar), p. ex., levarão a efeito *shunt* e hipoxemia. Quanto maior o efeito *shunt*, maior a hipoxemia. Os tratamentos específicos de cada uma dessas causas serão abordados em outros capítulos

Efeito espaço morto: ocorre quando unidades alveolares são ventiladas, porém não perfundidas. É especialmente importante em situações de queda aguda do débito cardíaco, e cursa com aumento arterial de CO_2 e hipoxemia

Quadro 6. Sinais e sintomas de insuficiência respiratória

- Antecedentes de doenças cardíacas ou pulmonares, tabagismo, história de tosse, febre e sibilância
- Taquipneia, respiração paradoxal e uso de musculatura acessória (batimento de asa de nariz, tiragem intercostal, supraesternal e de fúrcula)
- Alteração do nível de consciência
- Cianose, sudorese, taquicardia
- Sibilos: sugerem broncoespasmo (p. ex., asma). Em pacientes idosos, com antecedente de tabagismo importante, podem indicar exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica; podem indicar também corpo estranho em vias aéreas, congestão pulmonar ou embolia pulmonar
- Estertores crepitantes sugerem preenchimento alveolar, quadro pneumônico ou congestão pulmonar
- Diminuição do murmúrio vesicular localizado pode ocorrer em derrames pleurais ou pneumotórax

condições normais de temperatura ($pH_2O = 47$ mmHg) e Qresp = 0,8 obtém-se a fórmula simplificada:

$$G\ (A\text{-}a) = 130 - (paO_2 + paCO_2)$$

Com valor normal de G (A-a) até 20. Um G (A-a) normal implica que a hipoxemia decorre exclusivamente da diminuição da pressão alveolar de O_2 e, portanto, de hipoventilação. Um G (A-a) > 20 sinaliza alterações no processo de oxigenação, que pode ou não estar associado à hipoventilação alveolar.

Sinais, sintomas e manejo inicial

Os pacientes que normalmente se apresentam aos serviços de emergência possuem uma combinação dos sinais e sintomas apresentados no Quadro 6. Seu manejo inicial deve ser padronizado (Quadro 7 e Figura 2).

Quadro 7. Conduta inicial no paciente com insuficiência respiratória[10-17]

1. Inicialmente, realizar monitorização cardíaca, de pressão arterial e oximetria digital do paciente. A oximetria propicia uma medida direta e confiável da saturação de oxigênio se esta for superior a 70%, mas, caso o valor seja menor, podem ocorrer erros. Erros de leitura podem ocorrer ainda em pacientes anêmicos, com má-perfusão periférica, ritmo cardíaco irregular e uso de esmalte
2. Em pacientes com rebaixamento do nível de consciência (Glasgow < 9), instabilidade hemodinâmica ou risco iminente de parada cardiorrespiratória (respiração agônica, bradicardia), proceder imediatamente à intubação orotraqueal. Para isso, o paciente é posicionado. Com o material de intubação preparado (laringoscópio, tubo orotraqueal adequado, fio-guia e *cuff* testado) o paciente recebe 100% de oxigênio com dispositivo bolsa-válvula-máscara, analgesia e sedação adequada por via endovenosa. São indicados para este fim:
   a. Fentanil (2-3 mcg/kg em 1-2 min), seguido de midazolam (0,1-0,3 mg/kg), etomidato (0,15-0,3 mg/kg) ou propofol (0,5-2 mg/kg), este último deve ser evitado em situações de instabilidade hemodinâmica
   b. Caso a visualização seja difícil, pode-se realizar bloqueio neuromuscular com succinilcolina (1,5 mg/kg), desde que, inicialmente, consiga-se ventilar o paciente de maneira adequada e sejam respeitadas as contraindicações à droga (hipertermia maligna, hipercalemia, miopatia, neuropatia)
3. Pacientes com sinais claros de desconforto respiratório, instabilidade hemodinâmica e suspeita de pneumotórax hipertensivo (trauma torácico, punção venosa profunda), devem ser prontamente submetidos à punção do segundo espaço intercostal com jelco e, após a estabilização, à drenagem torácica definitiva
4. Caso o paciente não esteja em situação de emergência, deve-se suplementar oxigênio para manter a saturação acima de 90%. Para isso, é utilizado cateter nasal (até 4-5 L/min) ou máscara (até 10-15 L/min)
5. Após a estabilização inicial, procede-se à história e exame físico mais minuciosos, gasometria arterial (para avaliação de oxigenação, ventilação e quadro metabólico), radiografia de tórax e, se necessário, outros exames para definir a etiologia do quadro e seu tratamento específico
6. Nos casos em que o paciente mantém desconforto mesmo com o oxigênio suplementar e encontra-se estável, pode-se iniciar ventilação não invasiva com um ou dois níveis de pressão (CPAP – *continuous positive airway pressure* ou BiPAP – *bilevel positive pressure airway*), desde que sejam respeitadas as indicações e contraindicações (Figura 2). A ventilação mecânica, invasiva ou não, será discutida em outro capítulo

Alteração do nível de consciência

Define-se consciência como a capacidade do indivíduo de interagir com o meio que o cerca. Ela depende de dois componentes básicos: nível e conteúdo. O nível de consciência depende do estado do indivíduo, se ele está desperto ou não. Caso não esteja desperto, o comprometimento do nível de consciência pode ser avaliado de acordo com a resposta apresentada (verbal, motora ou movimentação ocular) ao estímulo realizado (em grau crescente de intensidade, verbal, físico e doloroso). O nível de consciência depende da integridade da estrutura presente no tronco encefálico chamada sistema reticular ativador ascendente (SRAA) e de suas conexões com os hemisférios cerebrais e o sistema límbico. O conteúdo da consciência é expresso pela capacidade de atenção do indivíduo, sua orientação têmporo-espacial, capacidade de raciocínio, memória e linguagem. Depende, basicamente, da atividade cortical superior[10].

Acredita-se que cerca de 1 a 5% dos atendimentos de serviços de urgência e emergência devam-se a alterações agudas do nível de consciência. O coma, definido como a incapacidade do indivíduo de responder ao ambiente, mesmo após estimulação vigorosa, é causa de cerca de 17% das intubações em unidades de terapia intensiva e de disfunções do sistema nervoso central, as quais se manifestam por alterações do nível de consciência, e estão intimamente relacionadas com o pior prognóstico dos pacientes admitidos nessas unidades[11-13].

Causas

As causas de alterações do nível de consciência dividem-se, classicamente, em estruturais e metabólicas. As

Insuficiência respiratória aguda

Sala de Emergência
- ABC primário, monitorização, sat. O_2, acesso venoso e oxigênio por máscara
- Sinais vitais
- Queixa e duração, fatores associados e antecedentes patológicos de forma breve
- Exame físico mínimo
- Pergunte se o paciente ou familiar trouxeram exames complementares, receita médica e se realiza acompanhamento médico

Sinais de iminente parada respiratória

Preparar para IOT
- Material necessário: aspirador, laringoscópio, tubo orotraqueal, fio-guia e *cuff* testado
- Posicionar o paciente
- Pré-oxigenar (O_2 a 100%) com dispositivo bolsa-valva-máscara
- Medicação pré-intubação: propofol, etomidato ou midazolam
- Considerar uso de bloqueador neuromuscular (succinilcolina) (Cuidado: não prescrever se a ventilação com dispositivo bolsa-valva-máscara for ineficaz)

Suspeita de pneumotórax hipertensivo?

Punção no 2º espaço intercostal com jelco

Sem sinais de iminente parada respiratória

Exames complementares para diagnóstico e conduta
- Solicitar sempre
  - Gasometria arterial
  - RX de tórax no leito
- Solicitar de acordo com a suspeita
  - Pico de fluxo (*peak flow*)
  - Tomografia de tórax

Diagnóstico e conduta

- Suspeita de IRpA tipo II (hipoventilação):
  - *Drive* respiratório diminuído?
  - Fadiga muscular?
  - Obstrução de via aérea?
- Condutas possíveis:
  - Naloxone?
  - VNI?
  - IOT?

- Suspeita de IRpA tipo I (hipoxêmica):
  - Choque?
  - EAP?
  - Pneumonia?
  - SARA (ARDS)?
  - TEP?
  - Derrame pleural volumoso?

Figura 2. Abordagem da insuficiência respiratória aguda.

causas estruturais são ocasionadas por doenças neurológicas primárias que levam à compressão ou destruição do SRAA. As causas metabólicas levam apenas ao comprometimento funcional e são mais comuns que as estruturais.

Avaliação inicial

Alguns dados devem ser colhidos durante a anamnese, como modo de instalação da inconsciência (súbito ou progressivo), sinais e sintomas neurológicos precedentes (déficits focais, convulsões), uso de drogas lícitas e ilícitas, antecedentes de doenças hepáticas, renais, pulmonares, cardíacas e psiquiátricas e história pregressa de trauma craniano.

A avaliação do nível e do conteúdo de consciência é realizada por meio do exame físico geral e do exame neurológico[14,15].

Diante de um paciente que se apresente com alteração do nível de consciência, o médico do serviço de emergência ou da unidade de terapia intensiva deverá estar atento inicialmente aos sinais vitais e, em seguida, tomará as seguintes precauções descritas na Figura 3.

1. Manter a via aérea pérvia, se necessário com intubação orotraqueal, indicada para pacientes com Glasgow ≤ 8.

2. Garantir a oxigenação e a perfusão com o uso de oxigênio suplementar, infusão volêmica e drogas vasoativas, se necessário.

3. Realizar glicemia capilar e tratar prontamente qualquer episódio de hipoglicemia.

Alteração aguda do nível de consciência

Sintomas ou sinais de déficit focal?

Sim → Sugere doença neurológica primária

- Glicemia capilar (dextro)
- Exames gerais (sódio, potássio, ureia, creatinina, cálcio, magnésio, hemograma, enzimas hepáticas)
- Tomografia de crânio imediata
- Avaliar necessidade de teste rápido para o HIV
- Outros exames conforme o caso (liquor e EEC)

Cuidado: doenças metabólicas que podem causar alteração do nível de consciência e déficits focais:

- Hipoglicemia
- Hiperglicemia
- Hiponatremia
- Hipernatremia
- Hipoxemia
- Uremia
- Encefalopatia hepática
- Intoxicação exógena

Não → Sugere encefalopatia tóxico-metabólica

- Glicemia capilar (dextro)
- Avaliação de eletrólitos (sódio, potássio, magnésio e cálcio)
- Função renal (ureia e creatinina)
- Enzimas hepáticas
- Avaliação de infecção sistêmica (encefalopatia séptica/*delirium*): hemograma, hemocultura, urina 1, urocultura, RX de tórax, avaliação de foco abdominal
- Conforme o caso: tomografia de crânio, liquor, eletroencefalograma (EEC)
- Avaliação de intoxicações exógenas: história, medicações habituais, uso de drogas ilícitas etc.
- Avaliar necessidade de teste rápido para o HIV
- Avaliação de doenças sistêmicas com comprometimento do SNC: encefalopatia hepática, doença tireoidiana
- Atenção para pacientes epilépticos: diferenciar pós-ictal de mal convulsivo
- Doenças psiquiátricas podem levar à RNC, porém este é um diagnóstico de exclusão

Avaliação inicial sem diagnóstico:

- TC crânio
- LCR em casos selecionados
- Avaliar necessidade de EEG

Figura 3. Manejo de paciente com alteração do nível de consciência.

4. Definir a causa provável da alteração da consciência: se é estrutural ou metabólica.

Pupilas

O exame pupilar é importante porque as áreas que controlam suas reações estão localizadas no tronco encefálico, adjacentes às que se relacionam à consciência. A forma, o tamanho e a reatividade à luz levantam algumas possibilidades diagnósticas. Assim, pupilas midriáticas, fixas, bilateralmente, indicam lesão mesencefálica, por comprometimento bilateral do III par craniano. Anisocoria pode indicar herniação uncal e é uma situação de extrema emergência. Miose bilateral, com pupilas pontiformes, mas com preservação do reflexo fotomotor é sugestivas de lesões pontinas, uso de opiáceos e encefalopatias metabólicas. O uso de barbitúricos associa-se a midríase e reflexo motor extremamente reduzido.

Padrão motor

O exame do padrão motor permite separar com maior grau de suspeição a encefalopatia metabólica da estrutural. Causas metabólicas relacionam-se a achados simétricos à estimulação do paciente, enquanto causas neurológicas primárias normalmente apresentam achados assimétricos, como hemiparesia, embora isso não seja de todo verdadeiro.

Irritação meníngea

Outro ponto importante na avaliação inicial do paciente com alteração do nível de consciência é a pesquisa de sinais de irritação meníngea (rigidez de nuca, Kernig e Brudzinski). A presença destes sinais reforça a hipótese de meningoencefalite e hemorragia subaracnóidea e deve prontamente indicar coleta de liquor após a realização de tomografia computadorizada de crânio, que deve precedê-la em casos de rebaixamento do nível de consciência. No entanto, diante de suspeita de meningite, tal conduta não deve jamais atrasar o início da antibioticoterapia.

Encefalopatia difusa *versus* focal

Em casos de suspeita de encefalopatia metabólica, os exames iniciais devem incluir hemograma, com pes-

quisa de sódio, potássio, cálcio, magnésio, ureia, creatinina, glicemia, enzimas hepáticas e bilirrubinas. Se houver suspeita de intoxicação, o rastreamento toxicológico está indicado. O limiar para pesquisa de infecções deve ser baixo, especialmente em idosos, uma vez que a encefalopatia séptica é a principal causa de encefalopatias metabólicas[16].

Pacientes que apresentem déficits focais ou crises convulsivas também devem ser avaliados do ponto de vista metabólico, e devem ser prontamente submetidos a TC de crânio e, se necessário, coleta de liquor.

O estado de mal epiléptico sem manifestações motoras que precede ou sucede crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas é uma condição que deve ser sempre lembrada[17]. A realização de eletroencefalograma é indicada em pacientes com antecedentes de epilepsia com pós-ictais prolongados (mais de 15 e até 30 minutos) ou com investigações inicias inconclusivas.

Considerações finais

Todos os pacientes emergenciais devem ser imediatamente avaliados dentro da sala de emergência. Do mesmo modo, uma vez que estejam descartadas situações de emergência ou urgência, tais pacientes devem ser removidos o quanto antes.

O atendimento primário de uma situação de risco potencial sempre deve ser iniciado pelas recomendações do ACLS: responsividade, ajuda, via aérea, respiração, pulso e monitorização.

A solicitação de ajuda é fundamental em qualquer atendimento de emergência. No pronto-socorro, o paciente deve ser conduzido à sala de emergência, no restante do hospital, deve-se recorrer ao carrinho de parada.

Em casos de parada cardiorrespiratória (PCR), o procedimento segue os algoritmos padronizados. Nos pacientes que não estão em PCR, segue-se o restante da avaliação sugerida.

Deve-se obter os sinais vitais (PA, FC, FR, Sat O_2, temperatura) e glicemia capilar (dextro).

A queixa e a duração devem ser esclarecidas de forma objetiva, pois são dados fundamentais para a condução adequada no pronto-socorro.

Perguntar ativamente por fatores associados, antecedentes patológicos importantes, de forma breve e direta.

Realizar o exame físico mínimo conforme a queixa apresentada. Aprofundar o exame físico mínimo de acordo com as alterações encontradas.

Perguntar ao paciente ou familiar sobre exames complementares, receita médica e acompanhamento médico.

Existem basicamente dois tipos de insuficiência respiratória; tipo I ou hipoxêmica ($pO_2 < 60$ mmHg) e tipo II ou hipercápnica ($pCO_2 > 50$ mmHg).

Choque é caracterizado por má-perfusão. Caracterizar má-perfusão é mais que caracterizar hipotensão.

Quadros agudos de confusão, com distúrbio de atenção associado e flutuação durante o dia caracterizam *delirium*.

Coma é o estado em que o indivíduo apresenta diminuição do nível de consciência, não-responsivo a estímulos internos e externos, e com os olhos fechados.

Lesões focais supratentoriais levam ao coma somente em caso de compressão do hemisfério contralateral ou de estruturas nobres de tronco cerebral.

Encefalopatias tóxico-metabólicas com frequência podem levar ao coma ou *delirium*, especialmente em indivíduos com reserva orgânica diminuída, como, p. ex., idosos. Assim, em casos de coma ou RNC é fundamental distinguir pacientes com suspeita de lesão supratentorial daqueles com suspeita de encefalopatias tóxico-metabólicas.

Referências bibliográficas

1. Chelluri L. Acute respiratory failure. In: Fink MP, Abraham E, Vincent JL, Kochanek PM. Textbook of Critical Care. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.39-41.
2. American College of Emergency Physicians: Clinical policy for the initial approach to patients presenting with altered mental status. Ann Emerg Med. 1999;33:251.
3. Mc Neill G, Bryden D. Do either early warning systems or emergency response teams improve hospital patient survival? A systematic review. Resuscitation. 2013; 84(12):1652-67.
4. American Heart Association 2005. Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation - Advanced Cardiac Life Support. Disponível em: <http://www.circulationaha.org>.
5. Watts J, Kline J. Bench to bedside: the role of mitochondrial medicine in the pathogenesis and treatment of cellular injury. Acad Emerg Med. 2003;10:985.
6. Kojima S, et al. Effects of perfusion pressure on intracellular calcium, energetics, and function in perfused rat hearts. Am J Physiol. 1993;264:H183.
7. Barbee RW, Kline JA, Watts JA. Depletion of lactate by dichloroacetate reduces cardiac efficiency after hemorrhagic shock. Shock. 2000;14:208.
8. Rogers P. Respiratory distress with arterial hipoxemia. In: Fink MP, Abraham E, Vincent JL, Kochanek PM. Textbook of Critical Care. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.35-7.
9. Reynolds SF, Heffner J. Airway management of the critically ill patient: rapid-sequence intubation. Chest. 2005;127:1397-412.
10. Stevens RD, Bhardwaj A. Approach to the comatose patient. Crit Care Med. 2006;34:31-41.
11. Rosenberg G. Ischemic brain edema. Prog Cardiovasc Dis. 1999;42:209.
12. Giacino GT, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. Neurology. 2002;58:349.
13. Darby JM, Anupam A. Sudden deterioration in neurologic status. In: Fink MP, Abraham E, Vincent JL, Kochanek PM. Textbook of Critical Care. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.3-7.
14. Meyer NJ, Hall JB. Brain dysfunction in critically ill patients – the intensive care unit and beyond. Critical Care. 2006;10:223.
15. Hustey FM, Meldon SW. The prevalence and documentation of impaired mental status in elderly emergency department patient. Ann Emerg Med. 2002;39:248.
16. Irons MJ, Farace E, Brady WJ, Huff JS. Mental status screening of emergency department patients: normative study of the quick confusion scale. Acad Emerg Med. 2002;9:989.
17. Towne AR, et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. Neurology. 2000;54:340.
18. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. Chest. 2008;134(1):172-8.
19. Ait-Oufella H, Lemoinne S, Boelle PY, Galbois A, Baudel JL, Lemant J, et al. Mottling score predicts survival in septic shock. Intensive Care Med. 2011;37(5):801-7.
20. Ait-Oufella H, Bourcier S, Alves M, Galbois A, Baudel JL, Margetis D, et al. Alteration of skin perfusion in mottling area during septic shock. Ann Intensive Care. 2013;3(1):31.
21. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, Lisbon A, Wolfe RE, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. Ann Emerg Med. 2005;45:524-8.
22. Howell MD, Donnino M, Clardy P, Talmor D, Shapiro NI. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. Intensive Care Med. 2007;33(11):1892-9.

2 Ressuscitação Cardiopulmonar

Maria Cecília de Toledo Damasceno

SUMÁRIO

"O that I could but call these dead to life!"
(King Henry VI, William Shakespeare[1])

Introdução e definições

Embora inevitável, a morte nos trás uma preocupação eterna e universal.Por milhares de anos, as tentativas de ressuscitação não foram sequer aventadas, por motivos de ordem técnica e, especialmente, por concepções religiosas. Apenas na metade do século XVIII surgiram as primeiras citações a respeito da possibilidade de se realizar manobras de ressuscitação[2]. Muitos anos mais tarde, na década de 1960, a combinação de técnicas de ventilação com manobras de circulação artificiais permitiu a criação das manobras de reanimação cardiopulmonar (RCP), conhecidas e utilizadas até os dias de hoje[2].

Apesar dos grandes aprimoramentos técnicos dos últimos anos, as taxas de sucesso no que se refere à sobrevida e morbidade continuam sendo um grande desafio médico.

O Consenso Internacional Utstein II, realizado em 1991, classificou a parada cardíaca como a cessação da atividade mecânica do coração, confirmada pela ausência de pulso detectável, inconsciência e apneia, ritmo ou respiração agônicos (*gasping*). Esta definição enfatiza que a parada cardíaca é uma síndrome clínica que envolve perda súbita do pulso, seguida por rápida interrupção da respiração espontânea e consequente perda de consciência[3]. Também, podemos dizer que parada cardiorrespiratória (PCR) é a interrupção súbita da circulação sistémica, da atividade mecânica ventricular e ventilatória num indivíduo sem expectativa de morte naquele momento, não portador de doença crônica ou terminal.

A Associação Americana de Cardiologia tem uma simbologia representativa de cada um das fases da RCP[4]. A cadeia de sobrevivência, como é chamada, possui cinco elos, simbolizando que cada uma das etapas depende do sucesso da que a antecede e da que a sucede. Hoje estão estabelecidas duas cadeias de sobrevivência, uma representativa do atendimento pré-hospitalar e uma do atendimento hospitalar. A do atendimento pré-hospitalar representa: o reconhecimento e o acionamento do serviço médico de emergência; RCP imediata e de alta qualidade; rápida desfibrilação; serviços médicos básicos e avançados; suporte avançado de vida e cuidados pós-RCP. Já o elo do atendimento hospitalar apresenta: vigilância e prevenção; reconhecimento e acionamento do serviço médico de emergência; RCP imediata e de alta qualidade; rápida desfibrilação; suporte avançado de vida e cuidados pós-RCP (Figura 1).

A PCR tem basicamente três apresentações: fibrilação ventricular (taquicardia ventricular sem pulso) (Figura 2), atividade elétrica sem pulso e assistolia.

A

B

Figura 1. A: Cadeia de sobrevida pré-hospitalar; B: cadeia de sobrevida hospitalar.

A

B

Figura 2. A: Fibrilação ventricular. B: Taquicardia ventricular.

Dados epidemiológicos e etiologia

Ainda não estão disponíveis dados precisos relativos exclusivamente à morte súbita no Brasil, nem mesmo no Hospital das Clínicas. Segundo o DATASUS, atualmente, as doenças do aparelho circulatório são responsáveis por 32% dos óbitos no Brasil, e a doença isquêmica coronária responde por aproximadamente 80% dos casos de morte súbita. Presume-se que, a cada minuto, uma pessoa morra vítima de morte súbita; destas, aproximadamente 20% não apresentaram qualquer tipo de sintoma antes da ocorrência do evento[5].

Nos Estados Unidos e no Canadá, a morte súbita de origem cardíaca é a principal causa de óbito. Segundo o Centro de Controle de Doenças e Prevenção, cerca de 333 mil pessoas morrem anualmente em ambiente pré-hospitalar e unidades de emergência de doença arterial coronária. Estima-se que aproximadamente 250 mil morrem antes de chegarem ao hospital[6].

Com relação à faixa etária, indivíduos adultos, em 80 a 90% das vezes, apresentam PCR de origem cardíaca, e o ritmo predominante é a fibrilação ventricular/taquicardia ventricular sem pulso (Figura 2). Nos menores de 10 anos, com frequência ocorre deterioração progressiva das funções respiratórias e/ou circulatórias, que origina quadros de PCR em atividade elétrica sem pulso e assistolia. Assim como acontece nos adultos, a sobrevida pós-PCR em crianças com estes dois ritmos é baixa, e as eventuais sequelas neurológicas são graves. Quando há apenas parada respiratória, sendo esta rapidamente revertida, a sobrevida é maior (entre 70 e 90%)[7].

Diretrizes de atendimento da PCR

Foram estabelecidas pelo International Liaison Committee on Resuscitation, e são classicamente conhecidos pelo método mnemônico do CAB. A seguir, serão discutidas passo a passo[3,4,8].

CAD básico[3,9,7,10,11,13]

Até 2010 usávamos o método ABCD, sendo modificado para CAB depois da publicação do novo consenso de RCP. O CAB representa, na ordem, a realização de compressões torácicas, da abordagem da via aérea e da desfibrilação.

- Confirmação da PCR: é necessário tocar os ombros da vítima com firmeza e perguntar se está tudo bem. Se não há nenhum tipo de resposta, presume-se que a vítima encontra-se inconsciente, então, o próximo passo será solicitar ajuda. Também, deve o socorrista verificar rapidamente se há ou não presença de respiração.
- Solicitação de ajuda: deve-se pedir ajuda imediatamente, buscando um desfibrilador automático. Na cidade de São Paulo, o socorro especializado pode ser chamado pelo número (192), do SAMU, ou pelo (193), do Resgate – sistema híbrido entre o GRAU Grupo de Resgate e Atenção às Urgências e Emergências da Secretaria de Estado da Saúde e pelo Corpo de Bombeiros e Grupamento de Rádio Patrulha Aérea da Policia Militar do Estado de São Paulo. Em alguns municípios brasileiros esses serviços de atendimento pré-hospitalar possuem números próprios. É preciso manter a calma e fornecer todos os dados solicitados, desligando o telefone apenas após a liberação do atendente. Se o socorrista estiver sozinho sem telefone celular, pode deixar a vítima momentaneamente para pedir ajuda. Se mais pessoas estiverem presentes, inicia-se imediatamente o atendimento enquanto um dos presentes chama o serviço de atendimento de urgência. No hospital, esta ajuda é solicitada por meio de alerta de PCR e imediato requerimento do carrinho de atendimento de emergência. Ao iniciar o atendimento, deve-se ter atenção especial quanto ao posicionamento da vítima e do socorrista.
- Posicionamento da vítima e do socorrista: a vítima deve ser mantida em decúbito dorsal horizontal sobre superfície rígida, absolutamente necessária para o desempenho máximo da massagem cardíaca (Figura 3). O socorrista, por sua vez, ficará ajoelhado na altura dos ombros da vítima, já que esta posição permite acesso fácil ao

Figura 3. Solicitação de ajuda.

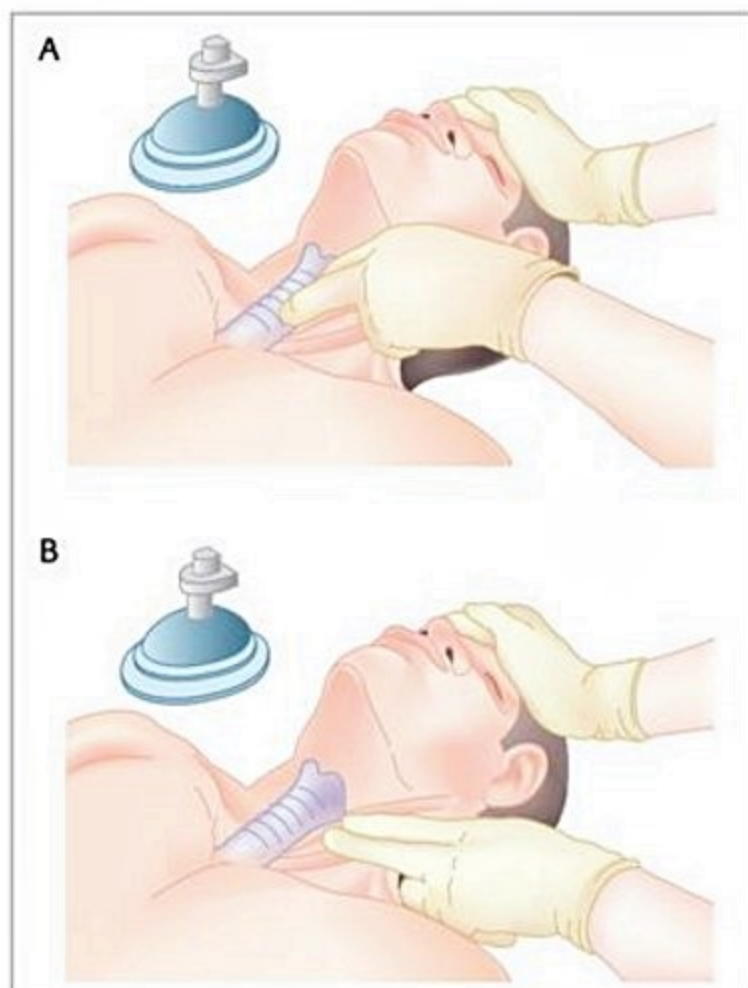



Figura 4. Verificação de pulso. A: Localizar a traqueia. B: Apalpar o pulso carotídeo.

local de realização das compressões cardíacas, caso a vítima esteja deitada no chão.

▪ Verificação de pulso: profissionais de saúde devem, obrigatoriamente, verificar a presença ou não de pulso. Leigos são desestimulados a realizar esse procedimento por causa das dificuldades de ordem técnica, que acarretam perda de tempo no atendimento. Neste caso, o leigo deve procurar sinais indiretos de circulação, como tosse, movimentação respiratória, cianose etc. O pulso deve ser sempre central e, por convenção, o carotídeo é o escolhido. A duração dessa checagem não deve exceder dez segundos (Figura 4). A pulsação deverá ser verificada a cada 2 minutos, aproximadamente. Na ausência de pulsação, a massagem cardíaca deve ser imediatamente iniciada, por se tratar de uma PCR. Após 30 compressões, a via aérea deve ser abordada.

▪ Abertura das vias aéreas: habitualmente, realiza-se uma manobra de inclinação da cabeça e elevação do mento ou manobra de tração da mandíbula (Figura 5). Essas manobras devem ser necessárias pois, quando a vítima encontra-se inconsciente, a musculatura da base da sua língua relaxa, causando obstrução imediata da via aérea. A técnica correta orienta o posicionamento de uma das mãos na fronte do paciente, enquanto dois ou três dedos da outra mão são colocados sobre o mento, procedendo-se à inclinação da cabeça. Com relação à tração da mandíbula, os dedos polegares são colocados nos ângulos desta, tracionando-os para cima e para trás. Durante o movimento, o socorrista mantém seus cotovelos apoia-

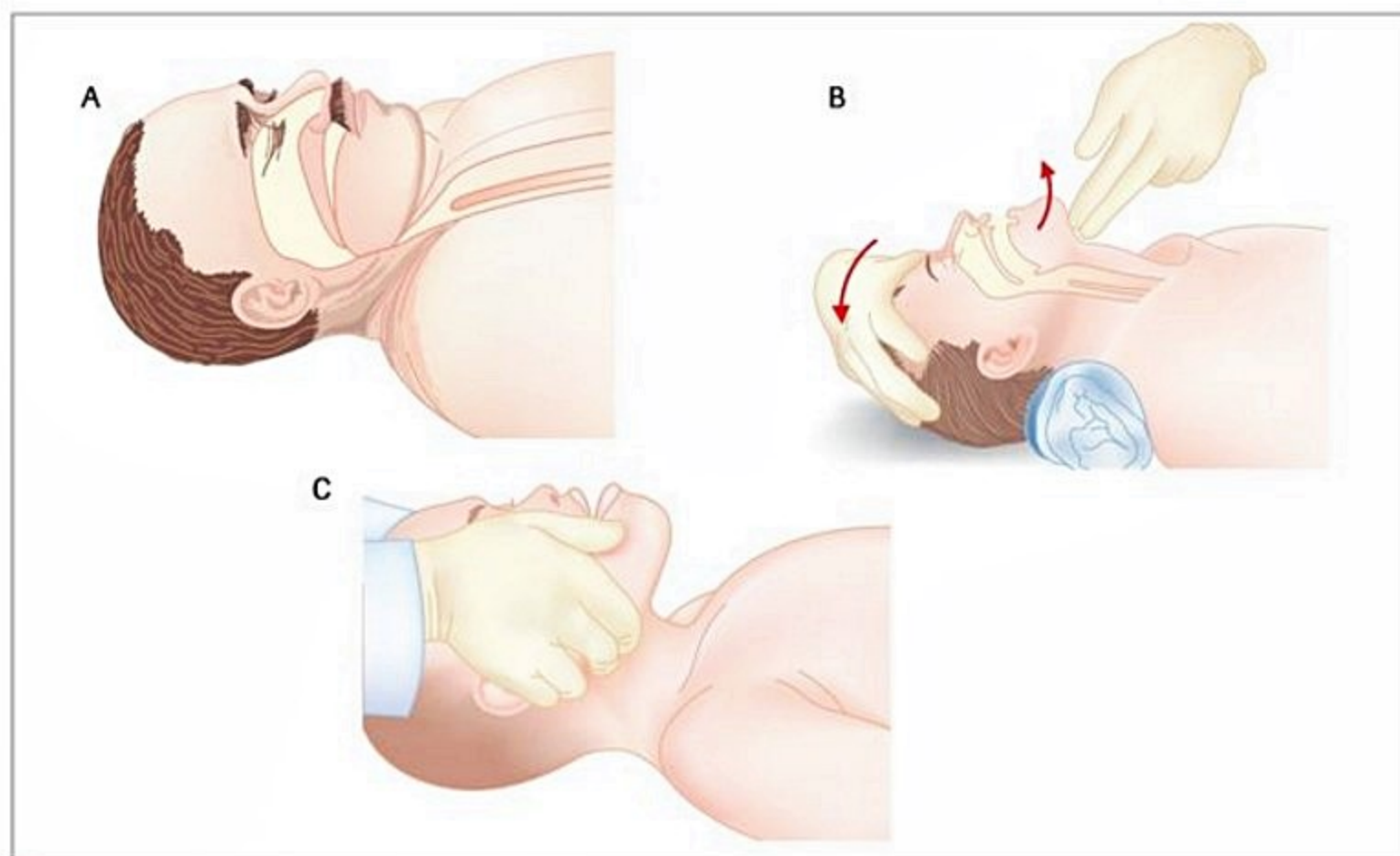



Figura 5. Abertura das vias aéreas. Observa-se, em C, a tração da mandíbula.

dos na superfície onde se encontra a vítima. Ao abrir a via aérea, o socorrista deve verificar rapidamente a presença de corpo estranho e proceder à manobra de olhar, sentir e ver a respiração, ou seja, ver a elevação do tórax e ouvir e sentir a saída do ar. No momento da realização destas manobras, é de fundamental importância a estabilização da coluna vertebral.

- Estabilização da coluna cervical: esta etapa exige atenção especial a fim de se evitar uma lesão da coluna cervical. O movimento excessivo pode tanto causar como agravar eventuais lesões neurológicas por compressão óssea na presença de coluna fraturada. Recomenda-se manter uma posição neutra durante a abertura da via aérea e a realização das ventilações boca a boca.
- Boca a boca: tem restritas indicações de realização. Se não houver respiração espontânea, o socorrista deverá realizar duas respirações de resgate. Podem ser utilizadas as técnicas de boca a boca, boca nariz, ou máscaras próprias (Figura 6). Devem ser feitas duas ventilações durante 2 a 4 segundos, permitindo-se a expiração. Recomenda-se que as ventilações sejam feitas de forma lenta, a fim de evitar distensão gástrica e eventual aspiração de conteúdo gástrico.
- Compressões torácicas: para profissionais de saúde, recomenda-se localizar o gradeado costal e, a seguir, o apêndice xifoide, colocando dois dedos acima deste e, finalmente, o calcanhar de uma das mãos acima dos dedos, na linha do esterno. Na sequência, o calcanhar da outra mão é colocado sobre a primeira, entrelaçando ou não os dedos (Figura 7). O socorrista deve manter os braços estendidos e os ombros alinhados com o esterno da vítima. (Figura 8). Devem ser feitas compressões torácicas rápidas e intensas, que deprimam o tórax entre 5 e 6 cm e, em seguida, permitam seu retorno à posição normal, sem que as mãos sejam retiradas do tórax. A proporção a ser mantida entre massagem cardíaca e as ventilações é de 30/2, realizando de 100 a 120 compressões por minu-

A

B

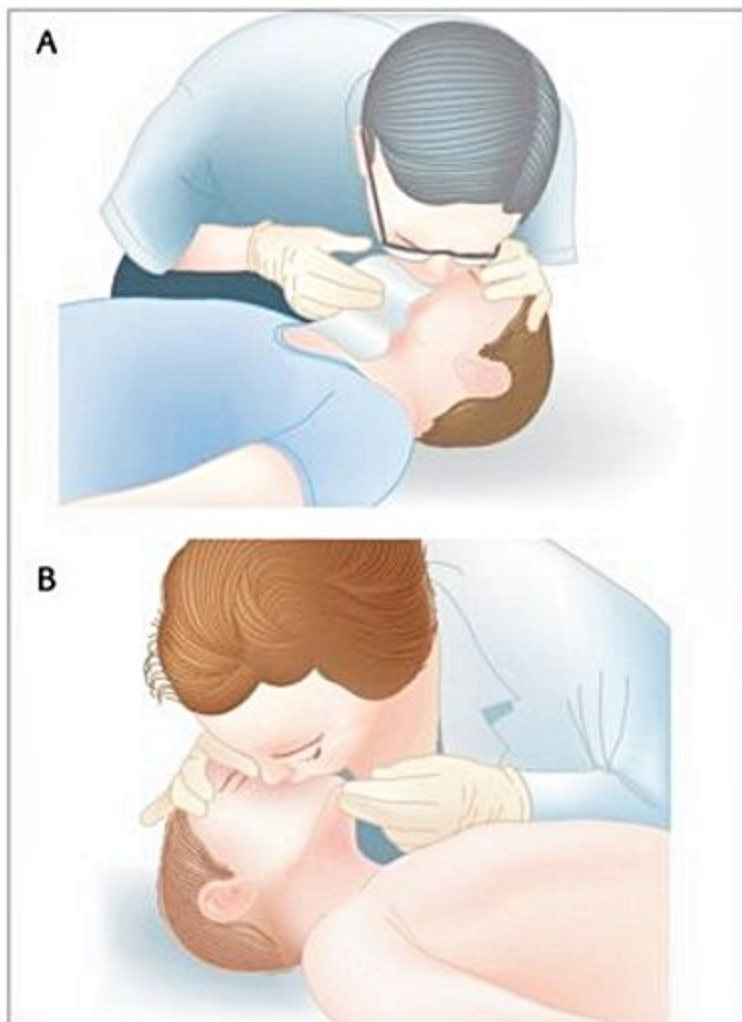



Figura 6. Respiração boca-máscara (A) e boca a boca (B).

A

B

C

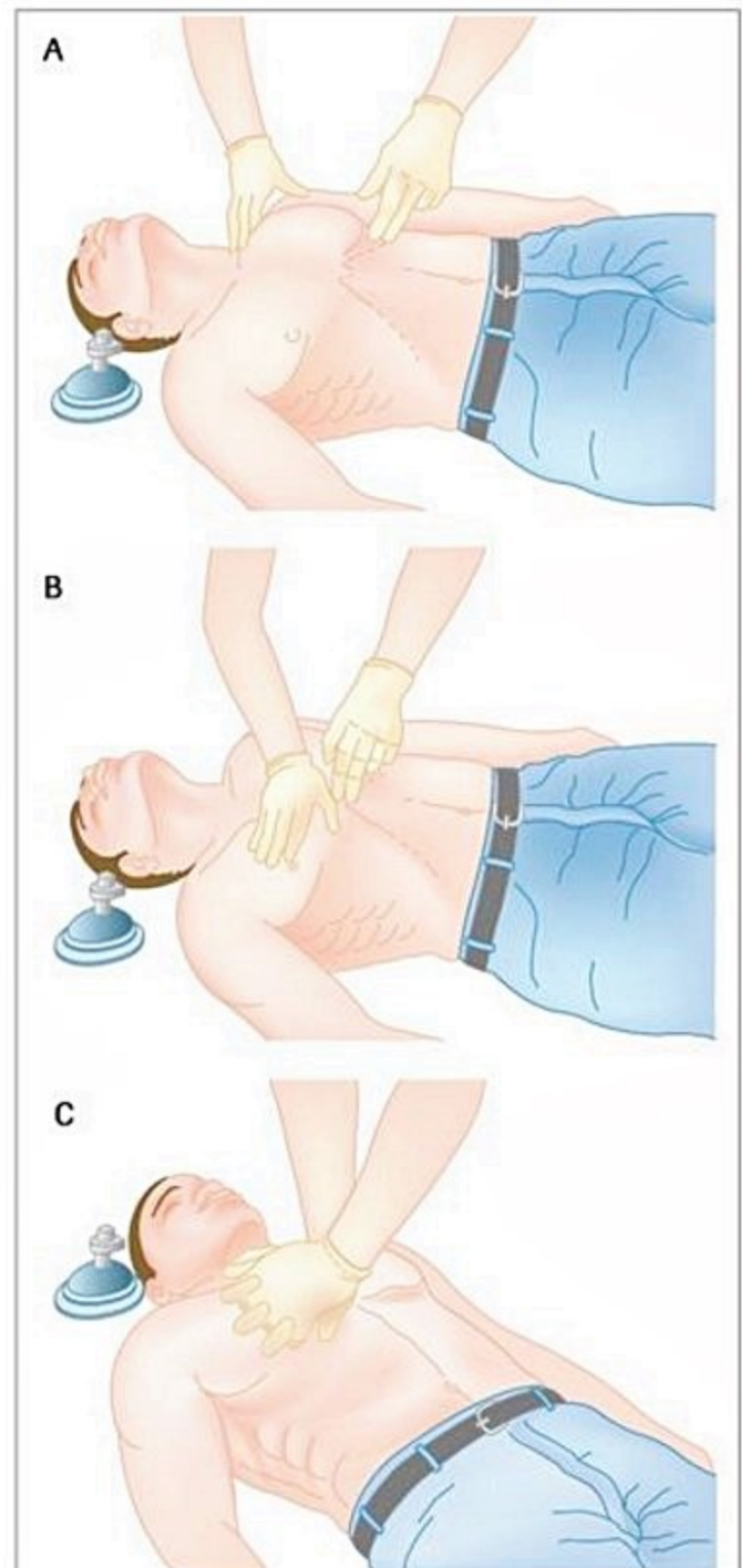



Figura 7. Posicionamento das mãos para realização de massagem cardíaca.

■ **Figura 8.** Posicionamento do socorrista durante a realização das compressões torácicas.

A

B

Cabos e pás autoadesivas de desfibrilação para o paciente

Monitor/Mostrador de comandos

Ligar

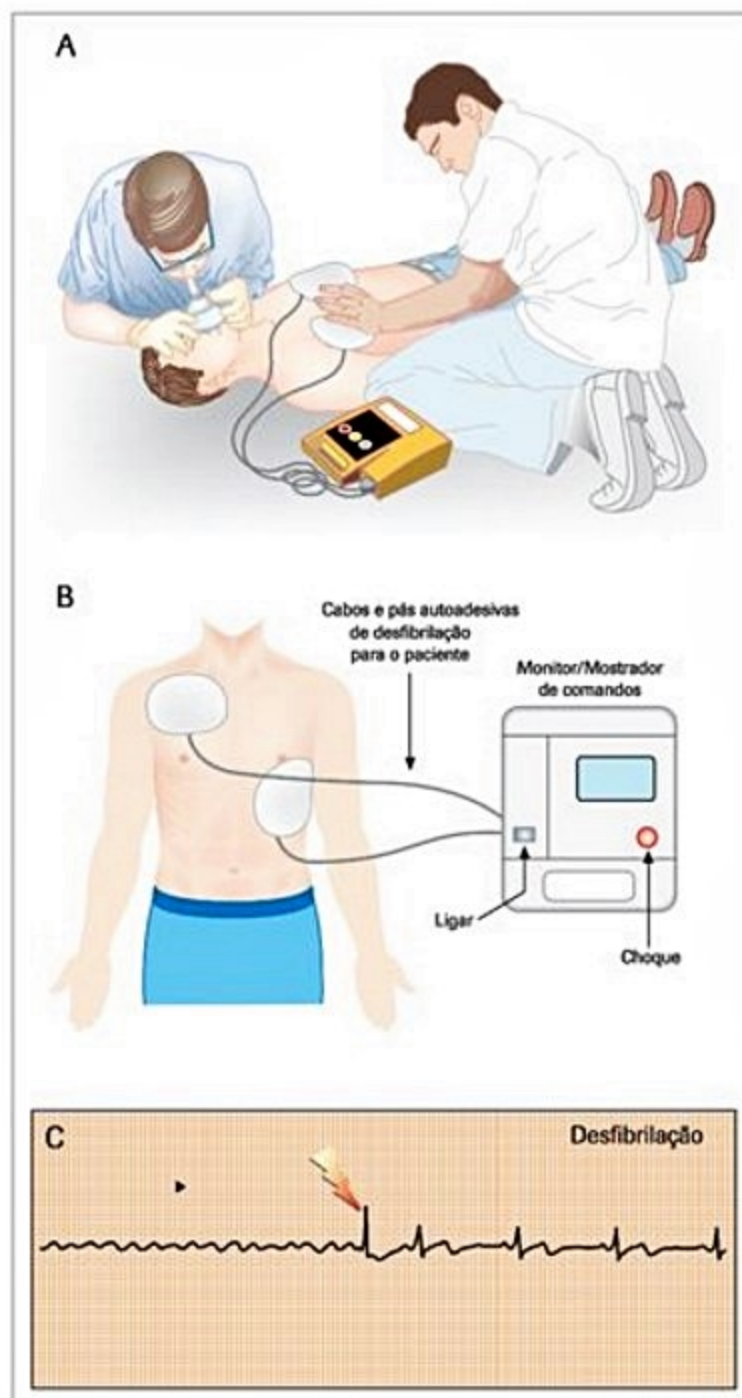
Choque

C

Desfibrilação

■ **Figura 9.** Colocação do DEA.

to, aproximadamente. Aos leigos, orienta-se colocar as mãos sobre o peito, entre os mamilos, para realizar as compressões. Na próxima etapa, espera-se que o desfibrilador automático esteja disponível. A proporção de 30 compressões para duas ventilações deve ser mantida para os indivíduos adultos.

■ Desfibrilação automática: a desfibrilação consiste no uso terapêutico de corrente elétrica administrada em grande intensidade e por período muito breve. O choque, ou seja, a passagem da corrente elétrica, despolariza temporariamente o coração, que pulsa de forma irregular e errática em caso de fibrilação ventricular e taquicardia ventricular sem pulso, fazendo que a atividade de contração cardíaca volte a funcionar de forma normal e ordenada. Com este objetivo, foi desenvolvido um aparelho que interpreta o ritmo cardíaco e informa o socorrista sobre a necessidade ou não do uso de choques. Este aparelho, chamado desfibrilador externo automático (DEA), foi desenvolvido para que qualquer pessoa pudesse utilizá-lo durante uma situação de PCR, pois não requer interpretação do traçado eletrocardiográfico para decidir se é ou não necessário o uso terapêutico da corrente elétrica[14,15]. Já os aparelhos convencionais são exclusivamente de uso hospitalar, pois a interpretação do ritmo antes de aplicar ou não o choque se faz necessária. Em vários municípios brasileiros, já existe regulamentação sobre a necessidade de haver DEA em locais de grande concentração de público, como shopping centers, aeroportos, estádios de futebol, academias de ginástica etc. O DEA, em geral, tem dois botões, (um liga o aparelho e o outro libera o choque), um único encaixe para a colocação das pás adesivas e um gravador que orienta cada um dos passos a serem realizados (Figura 9). A colocação das pás sobre o tórax da vítima deve ser feita como mostra a Figura 9 ou como estabelecido pelo fabricante. Em seguida, todas as atenções estarão voltadas para as orientações da máquina. A vítima não deve ser tocada durante a interpretação do ritmo cardíaco e a liberação dos choques. Os aparelhos mais modernos liberam choque de tipo bifásico, entre 120 e 200 J, os mais antigos, monofásico (360 J). Se não há recomendação para liberação do choque, como nos casos de atividade elétrica sem pulso e assistolia, o aparelho emite um aviso. Vários trabalhos clínicos mostram que a utilização de DEA nos primeiros 3 a 4 minutos após o evento da PCR permite a reversão em até 70% dos casos, aproximadamente. Hoje, recomenda-se que uma vítima que não tenha sido atendida imediatamente receba compressões cardíacas e ventilações por 2 minutos, antes de proceder-se ao choque com o DEA. Na se-

Não responsivo, sem respiração ou com respiração anormal (apenas com *gasping*)

Acione o serviço de emergência

Pegue o desfibrilador

Inicie a RCP

Verifique o ritmo/ choque caso indicado Repita a cada 2 minutos

Comprima com força • Comprima com rapidez

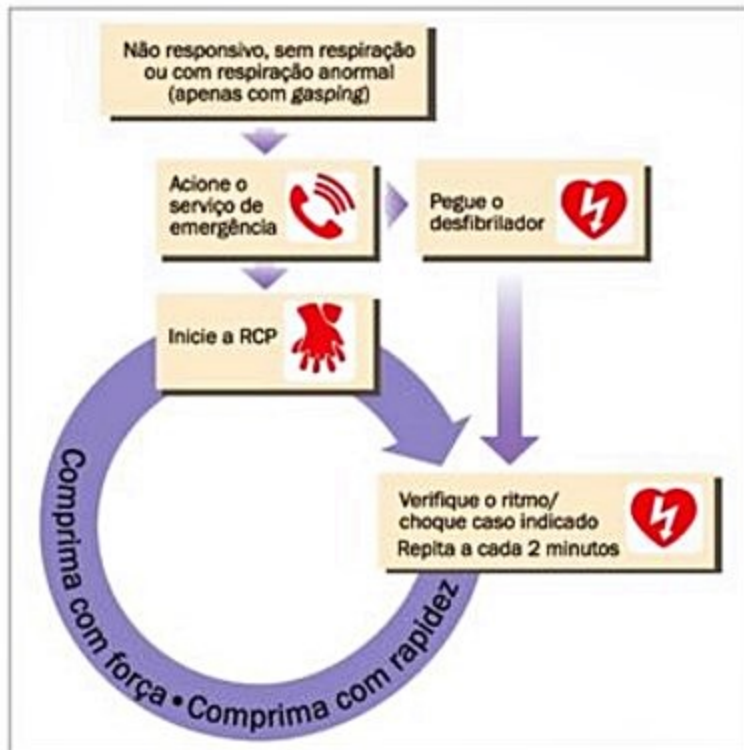



Figura 10. Abordagem inicial da PCR simplificada.

Paciente não responde, não respira ou apresenta *gasps* agônicos

Pedir ajuda com o desfibrilador

Pulso central (máx. 10 s)

Ausente

Presente

30 compressões torácicas + 2 ventilações

- Fornecer 1 respiração a cada 5-6 s
- Checar o pulso de 2/2 min

Manter o ciclo até chegar o desfibrilador

Choque indicado

Choque não indicado

Choque de 360 J do monofásico ou dose máxima do bifásico

- Continue a RCP
- 5 ciclos de compressão + ventilação
- Checar ritmo a cada 2 minutos
- Aguardar o suporte avançado de vida

Realizar 5 ciclos de compressão + ventilação

Figura 11. Abordagem inicial da PCR para profissionais de saúde.
Fonte: American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Part 5: adult basic life support. Circulation. 2010;122 (suppl 3):S689.

Figura 12. Posição de recuperação.

quência, após a liberação do choque, deve-se manter as manobras de RCP por 2 minutos, quando o aparelho reavaliará se outro choque é ou não necessário, até que o serviço especializado chegue (Figuras 10 e 11). Caso a vítima volte a apresentar pulsação, o suporte ventilatório deverá ser mantido até a chegada da equipe de resgate, caso respire e apresente sinais de circulação, deverá permanecer em posição de recuperação (Figura 12). Assim que o DEA estiver disponível, o choque deve ser fornecido antes do início das compressões torácicas.

- Posição de recuperação: manter a vítima inconsciente em decúbito lateral permite que ela não apresente nova obstrução das vias aéreas ou aspire conteúdo gástrico ou muco. Lembre-se de que é importante proteger a coluna ao girar o paciente. Em caso de suspeita de lesão de coluna, não mobilize a vítima.

CAB avançado[3,7,8,11,13,16,7]

- Controle invasivo das vias aéreas: o objetivo é isolar a via aérea, para protegê-la enquanto as ventilações são realizadas de forma adequada e com menor risco de complicações[18,19]. As principais formas de controle das vias áreas durante a RCP são a intubação orotraqueal e a nasotraqueal. Por tratar-se de um momento crítico e de muito risco, o procedimento deve ser realizado pelo profissional mais treinado do grupo. Cada tentativa não deve durar mais que 30 segundos e deve ser precedida de uma ventilação mais vigorosa. Outros dispositivos ventilatórios podem ser usados em caso de dificuldades técnicas, como a máscara laríngea, tubo laríngeo e a cânula orofaríngea com dispostivo bolsa-valva-máscara (Figuras 13 e 14) A verificação da via aérea, pós-intubação orotraqueal é feita por ausculta em cinco pontos: em primeiro lugar, na região epigástrica, onde não deve haver ruído; na sequência nos campos pulmonares (Figura 15). Em todos esses pontos pulmonares deve haver murmúrio vesicular, pois a ausência deste pode significar intubação seletiva, ou seja, o tubo orotraqueal foi muito introduzido ou existem patologias pulmonares adjacentes. A presença de ruído em região epigástrica sugere que não houve intubação orotraqueal e, neste caso, o tubo deve ser imediatamente removido. Dispositivos de capnografia também devem ser utilizados para a verificação secundária da via aérea definitiva (Figura 16). Após a colocação do tubo orotraqueal, a frequên-

A

B

C

D

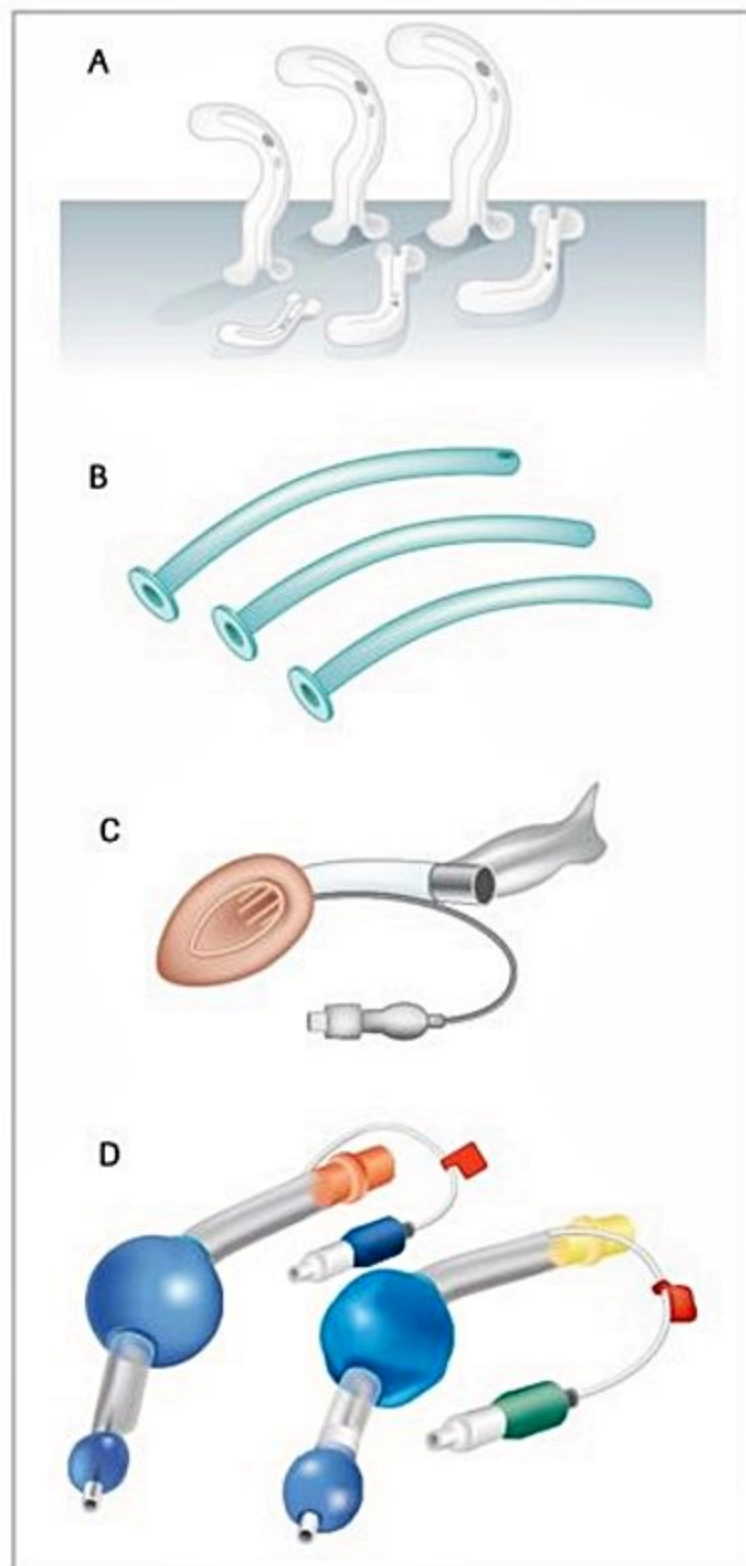



Figura 13. Dispositivos de ventilação. A: Cânulas orofaríngeas; B: cânulas nasofaríngeas; C: máscara laríngea; D: tubo laríngeo.

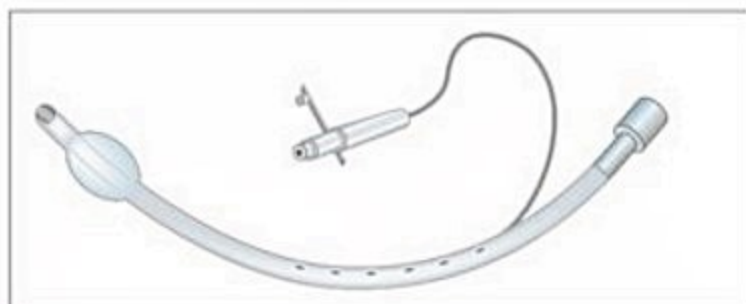



Figura 14. Tubo traqueal.

Figura 15. Pontos de verificação das vias aéreas após a intubação orotraqueal.

Figura 16. Dispositivos de checagem secundária após intubação orotraqueal. Capnógrafo.

cia de ventilação a ser mantida é de uma ventilação a cada 10 segundos (10 respirações por minuto), de forma assincrônica às compressões torácicas. Isso permite que a próxima etapa seja a boa ventilação.

- Boa ventilação: oxigênio a 10-15 L por minuto deve ser associado, desde o início das manobras de ventilação. Além da oxigenação, a via aérea pode eventualmente servir como via de administração de alguns dos agentes utilizados durante o atendimento da PCR.
- Circulação: a circulação deve ser mantida pelas compressões torácicas em 100 a 120 por minuto, de forma não sincronizada com as ventilações. Neste momento, um ou mais acessos venosos calibrosos, preferencialmente em membros superiores ou região cervical, deverão ser obtidos para utilização de medicações específicas. Após

cada medicação, deverá ser feita uma rápida infusão de solução salina a 0,9% de 20 mL, e o braço em que o agente foi infundido deverá ser levantado imediatamente. Essa manobra, associada a compressões cardíacas, permite que os medicamentos caiam mais rapidamente na circulação. Em casos de dificuldade de punção venosa, o acesso intraósseo pode ser utilizado[20] (Figura 17). A partir desse ponto, cada um dos ritmos será discutido de forma isolada, como pode ser visto na Figura 10.

- Fibrilação ventricular e taquicardia ventricular sem pulso: a sequência de atendimento desse tipo de ritmo inclui todas as manobras de RCP expostas anteriormente, a verificação do ritmo e a liberação de choque, com medicações sendo utilizadas nos intervalos. A Figura 11 demonstra toda a sequência desse atendimento. Os agentes recomendados e suas dosagens estão na Tabela 1.
- Atividade elétrica sem pulso: uma vez identificada, suas principais causas devem ser buscadas ativamente (Quadro 1), pois o tratamento imediato destas define a possibilidade de reversão. A sequência completa pode ser vista na Figura 18. Os agentes utilizados são:

Figura 17. Dispositivos para punção intraóssea (A) pediátrico e (B) adulto.

Figura 18. Suporte avançado de vida simplificado.
Fonte: American Heart Association. American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Part 8: adult advanced life support. Circulation. 2010;122(suppl3):S737.

Tabela 1. Medicações usadas na PCR – doses de ataque

Medicação	Apresentação	Dose inicial
Epinefrina	Ampolas de 1 mg	1 mg de 3/3 a 5/5 min
Atropina	Ampolas de 0,5 ou 1 mg	1 mg de 3/3 a 5/5 min
Amiodarona	Ampolas de 150 mg	5 mg/kg de peso
Lidocaína	1% (1 mL = 10 mg) ou 2% (1 mL = 20 mg)	1 a 1,5 mg/kg de peso
Bicarbonato de sódio 8,4%	1 mL = 1 mEq	1 mEq/kg de peso
Sulfato de magnésio	10% (10 mL = 1 g)	1 a 2 g
	20% (10 mL = 2 g)	
	50% (10 ml = 5 g)	

Quadro 1. Possíveis causas em todas as modalidades de PCR

5 "H"	5 "T"
"H" acidose (déficit de H+) Tratamento: bicarbonato e sódio	Pneumotórax hipertensivo Tratamento: descompreensão e drenagem
Hiper/hipocalemia Tratamento: corrigir	Tamponamento pericárdico Tratamento: punção de Marfan
Hipóxia Tratamento: oxigênio e RCP adequada	Intoxicação exógena Tratamento: específico para o medicamento
Hipertermia Tratamento: reaquecimento	Tromboembolismo pulmonar Tratamento: inicialmente, volume e oxigênio
Hipovolemia Tratamento: volume	Trombose coronária (IAM) Tratamento: inicialmente, volume e oxigênio

- Epinefrina 1 mg, que equivale a uma ampola, a cada 3 a 5 minutos, com dose máxima ainda indeterminada.

▪ Assistolia: suas causas e respectivos tratamentos assemelham-se aos da atividade elétrica sem pulso. Esta é a modalidade de prognóstico mais reservado. Esse ritmo deverá ser obrigatoriamente verificado em duas derivações distintas. Isso porque há casos de fibrilação ventricular em que não é possível visualizar o ritmo de modo adequado em um único eixo, pois este pode ser confundido com uma linha isoelétrica. A sequência de atendimento é mostrada nas Figuras 19 e 20. Os agentes utilizados são os mesmos da atividade elétrica sem pulso.

Outras técnicas

O conhecimento não para, e muitas são as técnicas que estão, neste momento, sob investigação e desenvolvimento, como uso de novos medicamentos, trombólise durante a RCP, massagem cardíaca minimamente invasiva etc.[21].

Pedir ajuda
Iniciar a RCP
• Fornecer oxigênio
• Monitor/desfibrilador
Choque indicado?
• TV/FV
AESP ou assistolia
Choque seguido de RCP por 2 min
• Epinefrina: 1 mg EV a cada 3-5 min
• Via aérea avançada
• Capnometria
Checar ritmo
Checar ritmo a cada 2 min
Persiste em FV/TV?
Sim
Não
Se persistir em AESP ou assistolia:
• Buscar e tratar 5H/5T
• Epinefrina a cada 3-5 min
Choque + 2 min de RCP
Epinefrina: 1 mg EV a cada 3-5 min
Considere via aérea avançada
Capnometria
Checar ritmo
Persiste em FV/TV?
Não
Retorno à circulação espontânea
Sim
Choque + 2 min de RCP
• Amiodarona
• Buscar e tratar 5H/5T
Cuidados pós-parada

Figura 19. Suporte avançado de vida.
Fonte: American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Part 8 – adult advanced cardiovascular life support. Circulation. 2010;122(suppl 3):S736.

Retorno à circulação espontânea
Tratar a hipotensão
Otimizar a oxigenação e ventilação
• Bolus de SF 0,9% se tolerado
• Infusão de vasopressor
• Procurar e tratar as causas
• ECG de 12 derivações
• Manter $SatO_2 > 94\%$
• Manter a PaO_2 aprox. 100 mmHg
• Não hiperventilar
• Manter a $PaCO_2$ entre 40 e 45 mmHg
Paciente obedece aos comandos?
Não
Sim
Considere a hipotermia induzida
Infarto com supra ou alta suspeita de SCA
Cineangiocoronariografia

Figura 20. Cuidados pós-ressuscitação.
Fonte: American Heart Association. American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. Part 9: post-cardiac arrest. Circulation. 2010;122(suppl3):S769.

Cuidados pós-ressuscitação

Após a reversão da PCR, todos os parâmetros feitos durante o CAD devem ser revistos de forma periódica. As causas da PCR devem ser profundamente identificadas e, se possível, imediatamente tratadas. O paciente deve ser encaminhado a serviço de cuidado intensivo, no qual eventualmente poderá ser feita hipotermia terapêutica induzida[21] com objetivo de melhor preservação das funções cerebrais. O controle rigoroso da glicemia, assim como a manutenção de antiarrítmico por 24 horas, é recomendado.

Durante o atendimento de uma parada cardiopulmonar e nos cuidados pós-reanimação a tomada de decisão deve ser rápida e precisa, lembrando que nem sempre é possível a identificação imediata das causas e de problemas secundários apenas clinicamente, ou mesmo utilizando radiografia de tórax e eletrocardiograma, métodos auxiliares diagnósticos, normalmente disponíveis nos prontos-socorros. Desta forma, alguns serviços pioneiros têm feito uso da ecocardiografia durante o atendimento de pacientes nesta condição clínica. Segundo as últimas orientações da American Heart Association e da European Resuscitation Council, além do International Liaison Commitee on Resuscitation, durante a ocorrência de uma parada cardiopulmonar, as causas desencadeantes devem ser buscadas de forma ativa, favorecendo

o tratamento específico de cada uma delas, em menor tempo possível, sem comprometer a realização das manobras estabelecidas de reanimação. Num paciente em parada cardiopulmonar, é difícil a identificação clínica e imediata de um infarto agudo do miocárdio, de um choque cardiogênico, do tamponamento cardíaco e de hipovolemia não evidenciada por sangramentos aparentes. Estes exemplos acima são, frequentemente, vistos em casos de assistolia e atividade elétrica sem pulso. Também, em todos estes consensos de reanimação tem-se por regra atual, a interrupção mínima da massagem cardíaca para a realização de qualquer tipo de procedimento, tanto em adultos como em crianças, visando-se perdas mínimas na pressão de perfusão coronária. Como então interromper a massagem cardíaca para a realização de um breve ecocardiograma transtorácico, que pode trazer preciosas informações quanto à condição clínica do paciente? Em 2007 começaram a surgir fluxogramas que orientam a realização deste tipo de exame durante a ocorrência de uma reanimação cardiopulmonar, integrando-se a necessidade das mínimas interrupções na massagem cardíaca com a busca etiológica da eventual causa. Chamada de FEER (*Focused Echocardiografic Evatuation in Resuscitation in Practical Considerations*) ela estabelece dez passos para a realização do procedimento.

Considerações finais

Muito há ainda a ser feito quanto à prevenção e tratamento da PCR no Brasil. Leis que determinam a necessidade de desfibriladores em locais públicos existem em poucos municípios brasileiros. Necessitamos de novos protocolos de atendimento, drogas de maior eficiência, intervenções menos invasivas e muitos estudos relacionados à RCP. Até lá, o conhecimento e a realização de cada um deste passos descritos de forma precisa, correta e rápida, em muito contribui em nosso objetivo primário: salvar vidas.

Referências bibliográficas

1. Breitkreutz R, Walcher F, Seeger FH. Focused echocardiografic evatuation in resuscitation management: Concept of an advanced life support-conformed algoritm. Crit Care Med. 2007;35(5 Suppl):S150-S161.
2. Shakespeare, W. Henrique V. Tradução de Bárbara Heliodora. Rio de Janeiro: Nova Fronteira: 1993.
3. Paradis NA, Halperin HR, Nowak RM. Cardiac arrest. The Science and practice of resuscitation medicine. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.
4. American Heart Association. Guidelines for CPR and ECC, 2015.
5. International Liaison Committee on Resuscitation; 2005.
6. DATASUS. www.datasus.gov.br.
7. National Institute of Health. www.nih.gov.
8. Nobre S, Serrano Júnior CV. Tratado de cardiologia Socesp. Barueri: Manole; 2005.
9. Martins HS, Damasceno MCT, Awada SB. Pronto-socorro: condutas do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Barueri: Manole; 2006.
10. American Heart Association. Heartsaver Primeiros socorros com RCP e DEA; 2003.
11. American Heart Association. Heartsaver DEA; 2004.
12. American Heart Association. SBV para provedores de saúde; 2002.
13. Martins HS, Brandão Neto RA, Scalabrini Neto A, Velasco IT. Emergências clínicas, abordagem prática. Barueri: Manole; 2006.
14. Timerman S, Gonzáles MMC, Ramirez JA. Ressuscitação e emergências cardiovasculares. Barueri: Manole; 2007.
15. Valenzuela TD, Roe DJ, Nichol G, et al. Outcomes of rapid defibrillation by security officers after cardiac arrest in casinos. N Engl J Med. 2000;343:1.206-9.
16. Auble TE, Menegazzi JJ, Paris, PM. Effect of the out-of-hospital defibrillation by basic life support providers on cardiac arrest mortality: a metanalysis. Ann Emerg Med. 1995;25:642-58.
17. Cummins RO, Hazinski MF, Baskett PJF, et al. Algorithm approach to ACLS emergencies, principles and practice of ACLS. Circulation. 2000;102:I136-I139.
18. Lindner KH, Dirks B, Strohmenger HU, et al. Randomized comparison of epinephrine and vasopressin in patients with out-of-hospital ventricular fibrillation. Lancet. 1997;349:535-7.
19. Stewart CE. Advanced airway management. New Jersey: Prentice Hall; 2002.
20. Atendimento pré-hospitalar ao traumatizado. 5. ed. Elservier, 2004.
21. Dispositivo de punção intraóssea. WaisMed. Leading Intraosseus Devices.
22. Nolan JP, Morley P, Vandek Hoek TL, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. Circulation. 2003;108(1):118-21.
23. Martins HS, Scalabrini Neto A, Velasco IT. Emergências clínicas baseadas em evidência. São Paulo: Atheneu; 2005.

3 Choque

Fernando Godinho Zampieri

SUMÁRIO

Introdução e quadro clínico

A despeito de tratar-se de síndrome clínica conhecida há mais de séculos, não há um consenso claro da definição de choque[1]. Embora recentemente o conceito de choque tenha sido atrelado à utilização celular de oxigênio[2], inúmeras outras descrições foram empregadas ao longo do último século, indo de ideias abstratas (mas que já associavam o choque a um prognóstico ruim) a outros conceitos mais objetivos, especialmente úteis para a categorização sistemática da síndrome[1]. Warren descreveu choque como uma "pausa breve no mecanismo de morte" há quase um século atrás. A despeito da imprecisão dessa descrição, a verdade é que ela ressalta o prognóstico ruim associado ao choque, que pode associar-se a taxas de mortalidade acima de 50%, quando sua causa é séptica, ultrapassa os 30%[3], podendo ser de até 70% no Brasil[4].

Considerando-se o conceito atual de que o choque é a expressão clínica da não utilização celular de oxigênio, pode-se ressaltar dois componentes do choque (frequentemente coexistentes) que se associam com disfunção celular e, por conseguinte, disfunção orgânica:

1. Inadequação da oferta tecidual de oxigênio: nesse grupo, incluiremos todos os fatores associados à baixa oferta tecidual de oxigênio, sejam suas causas mecânicas ou não.

- Choque hipovolêmico: causado por sangramento ou desidratação grave por perdas (cólera, jejunostomia etc.)
- Choque cardiogênico: ocasionado por desordens intrínsecas do miocárdio, como infarto agudo ou miocardite.
- Choque obstrutivo: envolve qualquer causa mecânica de obstrução de fluxo, como: tamponamento cardíaco, pneumotórax hipertensivo, pneumomediastino hipertensivo, tromboembolismo pulmonar, entre outros.

2. Inadequação no uso celular de oxigênio: a não extração periférica de oxigênio é parte da concepção moderna do choque e decorre dos efeitos inflamatórios inerentes a uma situação de estresse orgânica. Esse choque também é chamado de choque "distributivo" porque cursa com vasodilatação e com elevação do débito cardíaco, ao menos durante parte de sua história natural, como veremos. O choque distributivo é o tipo mais frequente de choque encontrado na unidade de terapia intensiva, correspondendo a mais de 64% das causas e sendo sua maioria (acima de 95%) de etiologia séptica[5].

É importante ressaltar que inúmeros fatores ou causas de choque podem ocorrer no mesmo paciente, de forma concomitante ou não, ao longo do tempo. Por exemplo, um paciente admitido com um tamponamento cardíaco pode permanecer hipoperfundido por tempo suficiente para que ocorra uma resposta inflamatória sistêmica grave, que cursará com vasodilatação e redução da extração periférica de oxigênio (choque distributivo). O mesmo paciente poderá evoluir com disfunção miocárdica pelo estímulo inflamatório, de forma que poderá novamente ocorrer redução da oferta de oxigênio periférica. Dessa forma, o diagnóstico do tipo de choque baseado apenas na sua causa inicial não reflete a complexidade da evolução da doença e deve ser encarado como uma divisão didática que pode nortear a avaliação inicial, porém não a conduta diária de um doente crítico.

O quadro clínico do paciente em choque é descrito como sendo o resultado da má perfusão orgânica. Tradicionalmente, os rins e o cérebro são descritos como os órgãos "canário" do choque, de forma que oligúria e alteração do nível de consciência são sinais presentes com frequência. Outros sinais incluem alterações cutâneas como frialdade, livedo reticular, aumento do tempo de enchimento capilar e gradiente térmico entre extremida-

des e tronco. Ao exame físico inicial, o choque caracteriza-se por taquicardia e ocasionalmente (porém não sempre) por hipotensão. Os limites de pressão arterial que habitualmente definem choque são uma pressão sistólica abaixo de 90 mmHg e/ou uma pressão arterial média menor do que 65-70 mmHg[2].

Revisaremos, inicialmente, princípios básicos da oferta tecidual de oxigênio e hemodinâmica. Em seguida, mencionaremos rapidamente o diagnóstico e manejo das principais causas de choque.

Princípios básicos de oferta tecidual de oxigênio e hemodinâmica para avaliação do choque

Toda circulação é arranjada de maneira a garantir uma oferta tecidual adequada de oxigênio aos tecidos. A oferta tecidual (DO_2) é dada como o produto do conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2) pelo débito cardíaco (DC), sendo:

$$CaO_2 = 1{,}34 \times [Hb] \times SaO_2 + 0{,}0031 \times PaO_2$$
$$DO_2 = DC \times CaO_2$$

Em que [Hb] é a concentração de hemoglobina, SaO_2 é a saturação de hemoglobina e PaO_2 é a pressão arterial de oxigênio. O componente dissolvido (segunda parte da equação) pode ser ignorado para interpretação geral. Nem todo oxigênio que é bombeado aos tecidos é utilizado, de forma que existe um conteúdo venoso de oxigênio (CvO_2), dado por:

$$CvO_2 = 1{,}34 \times [Hb] \times SvO_2 + 0{,}0031 \times PvO_2$$

A mensuração do conteúdo venoso central de oxigênio deve ser realizada utilizando-se sangue extraído da artéria pulmonar (o que necessita de um dispositivo específico – cateter de artéria pulmonar). Considerando-se que o consumo de oxigênio periférico de O_2 (VO_2) tem de ser a diferença simples da entrega (CaO_2) e do oxigênio venoso restante, temos que:

$$VO_2 = DC \times (CaO_2 - CvO_2)$$

Essa equação, descrita por Fick, foi a base para o cálculo do débito cardíaco antes que métodos mais recentes fossem descritos. A Figura 1 resume os conceitos apresentados.

Fica evidente que o débito cardíaco é um componente essencial no diagnóstico e manuseio do choque. Veremos adiante que o acoplamento ventrículo-arterial (que pode ser grosseiramente entendido como a capacidade de transmitir-se o trabalho ventricular para a circulação arterial) também é conceito fundamental na fisiopatologia do choque, em especial no choque distributivo.

O débito cardíaco é o produto do volume sistólico pela frequência cardíaca. O volume de sangue bombeado ao longo de um minuto pelo coração dependerá basicamente de três fatores (desconsiderando-se a frequência cardíaca):

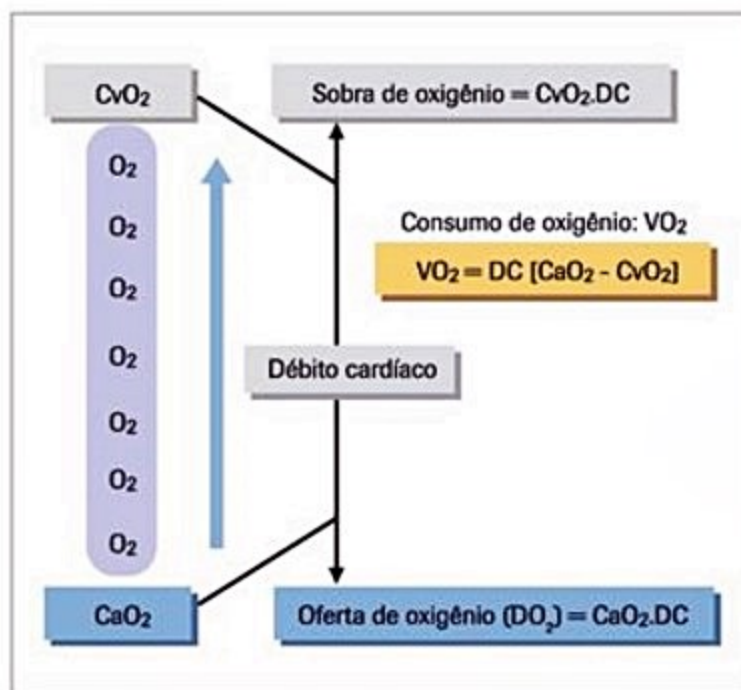



Figura 1. Cálculos de DO_2 e VO_2.

1. Pré-carga: todos os fatores que influenciam a pressão transmural do ventrículo imediatamente antes da sístole.
2. Contratilidade: é a propriedade contrátil intrínseca da fibra, ou seja, a capacidade da fibra de se encurtar que independe da pré e pós-carga.
3. Pós-carga: todos os fatores que impedem a ejeção ventricular, ou seja, todos os fatores que se associam com maior pressão na raiz da aorta ou da artéria pulmonar, dificultando a ejeção de sangue pelos ventrículos.

Portanto, pode-se afirmar que:

1. Choque hipovolêmico é uma desordem de pré-carga.
2. Choque cardiogênico é uma desordem da contratilidade.
3. Choques obstrutivos são desordens de pós-carga.

Para entendermos a interface entre os três fatores, precisamos entender inicialmente os fatores que se relacionam ao retorno venoso, ou seja, os fatores que determinam o retorno do sangue bombeado pelo ventrículo esquerdo até o ventrículo direito. A fisiologia do retorno venoso moderna baseia-se no modelo proposto por Guyton na década de 1950. O fluxo venoso é praticamente contínuo, com oscilações pequenas de pressão (não pulsátil); assim, pode-se descrever o retorno venoso como descrito pela Lei de Ohm, ou seja, como a razão entre uma diferença de pressão e a resistência do circuito ($I = U/R$). Pela fisiologia guytoniana, o gradiente de pressão para o retorno venoso é dado pela pressão média de enchimento cardiovascular (Pmecv) menos a pressão venosa central (PVC). A Pmecv equivale à pressão do sistema circulatório que se mantém após a parada circulatória total e aproxima-se da pressão das vênulas pós-capilares no sistema circulatório em movimento. A resistência ao re-

torno venoso (ResV) é habitualmente baixa, de forma que pequenos gradientes de pressão (Pmecv – PVC) são capazes de gerar grandes fluxos (equivalentes ao débito cardíaco). Assim, pela fisiologia guytoniana, pode-se definir o retorno venoso como sendo:

$$RV = (Pmecv - PCV)/ResV = DC$$

A equação anterior pode ser representada graficamente como na Figura 2.

À curva de retorno venoso, pode-se sobrepor a curva de função cardíaca, numa representação gráfica que permite demonstrarmos a situação de equilíbrio do sistema cardiovascular. Considerando-se que o débito cardíaco tende a ser maior conforme maior for a pré-carga, de acordo com a lei de Frank-Starling (aferida nesse modelo pela pressão venosa central), a curva de função cardíaca pela PVC pode ser demonstrada pela Figura 3.

Note que a curva mostrada na Figura 3 poderá ser deslocada para cima caso ocorra aumento da frequência cardíaca, aumento da contratilidade ou redução da pós-carga ventricular. O efeito oposto também é verdadeiro (linhas tracejadas).

Sobrepondo-se ambas as curvas, obtêm-se o modelo de representação sugerido por Guyton (Figura 4).

Algumas interpretações interessantes podem ser feitas observando-se a curva de retorno venoso guytoniano e que são relevantes para a interpretação dos tipos de choque. Com relação ao choque hipovolêmico, o mecanismo pelo qual o débito cardíaco reduz-se é primariamente uma redução da Pmecv (pela perda de volemia efetiva). A queda do gradiente (Pmecv – PVC) reduz o débito cardíaco. A compensação adrenérgica pela perda de volemia

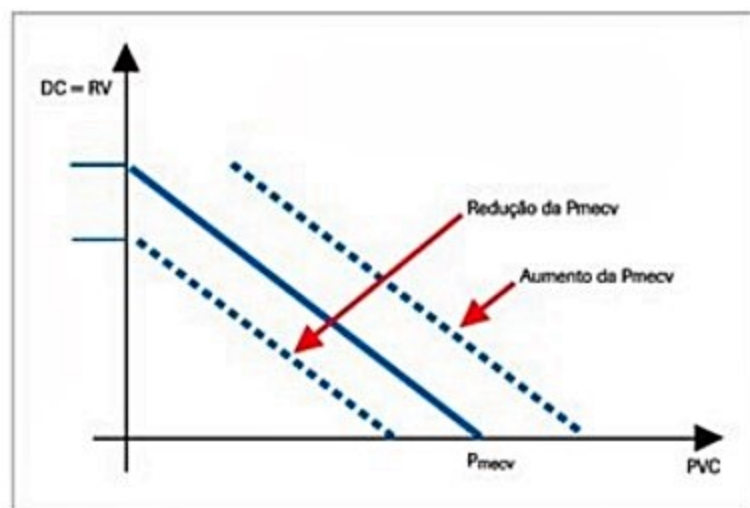



Figura 2. A curva de retorno venoso proposta por Guyton. Note que se a PVC torna-se equivalente à Pmecv não há gradiente pressórico e, portanto, o RV é igual a zero. A fase horizontal marca o colapso venoso que ocorre em valores baixos de PVC; nessa situação, quando a PVC torna-se subatmosférica ocorre colapso venoso e torna-se impossível aumentar o retorno venoso. Note que o ângulo da reta é inversamente proporcional à ResV, ou seja, quanto maior o ângulo menor a resistência ao retorno venoso. A infusão de volume deslocará a curva para a direita (aumentando a Pmecv), enquanto a hipovolemia deslocará a curva para a esquerda (linhas tracejadas).

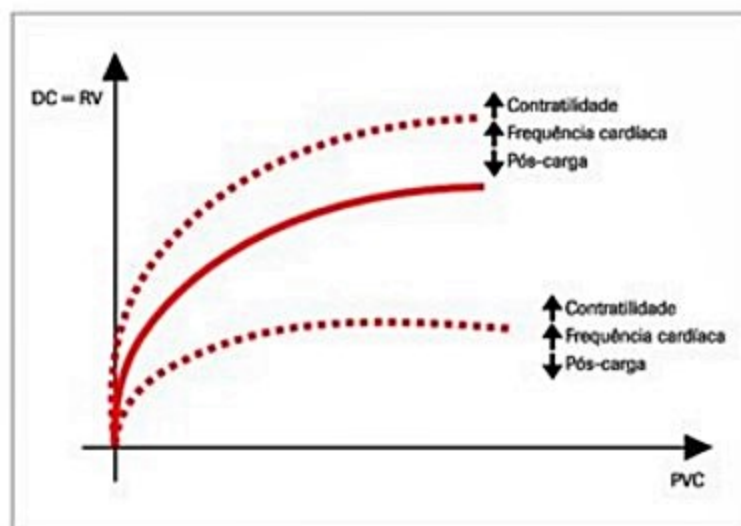



Figura 3. A função cardíaca de acordo com a pré-carga.

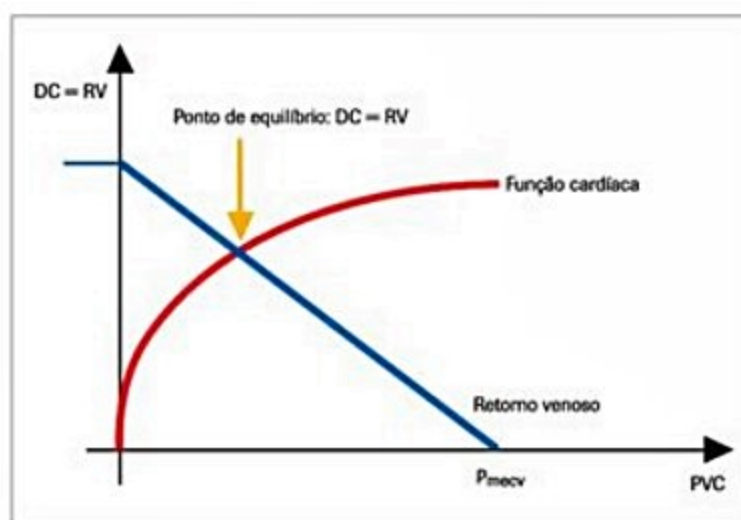



Figura 4 Sobreposição da curva de função cardíaca e curva de retorno venoso.

incluirá não só um aumento da função cardíaca (vista pelo aumento da contratilidade e da frequência cardíaca) como também uma venoconstrição que, por sua vez, elevará a Pmecv compensando, ao menos na fase inicial, a perda de volume. O incremento na ResV oriundo da venoconstrição é habitualmente menos importante do que o incremento na Pmecv decorrente da venoconstrição. Assim, a Figura 5 mostra como o mesmo sistema se comportaria após perda volêmica aguda compensada com estímulo adrenérgico importante.

Ao expandir um paciente com choque hipovolêmico, ocorrerá um aumento maior da Pmecv do que da PVC, restaurando o gradiente pressórico para o retorno venoso. É essa a base fisiológica da reposição de volume no manuseio de hipotensão. Em algumas situações clínicas distintas (p. ex., quando o coração é incapaz de acomodar o volume recebido por não se encontrar numa fase responsiva à pré-carga), a infusão de volume aumentará a Pmecv e a PVC na mesma monta, mantendo o gradiente para o retorno venoso constante e, portanto, mantendo o débito cardíaco igual.

Pacientes com choque neurogênico apresentam perda da regulação vasomotora, com consequente venodilata-

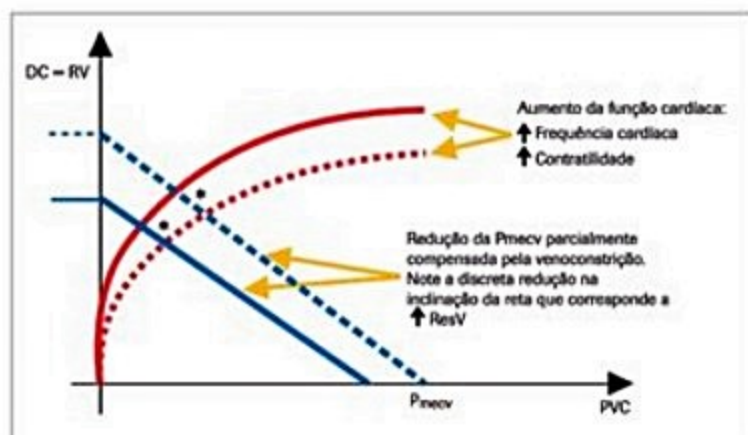



Figura 5. Hipovolemia compensada. Note que o débito cardíaco (marcado com o asterisco) permanece constante a despeito da redução da Pmecv pelo aumento da função cardíaca.

ção e represamento de volume em circulação venosa. Assim, uma das características desse tipo de choque é o aumento da capacitância venosa, gerando baixos valores de Pmecf. Visto a lesão neurológica, não haverá estímulo simpático compensatório, gerando a figura clínica típica de um paciente normocárdico e hipotenso.

O choque cardiogênico, por sua vez, cursa com redução da função cardíaca com consequente redução do débito. A vasoconstrição que se advém do estímulo simpático pelo choque é incapaz, em grande parte dos casos, de reverter a queda do débito cardíaco, visto que o coração não se encontrará em momento responsivo à pré-carga, conforme evidenciado na Figura 6.

Os choques obstrutivos apresentam comportamento variável no que tange às curvas acima. Por exemplo, o choque advindo do pneumotórax hipertensivo cursará com importante aumento da PVC (por compressão torácica), que reduz o gradiente ao retorno venoso. O incremento da pressão intratorácica também aumenta a pós-carga do ventrículo esquerdo.

O choque séptico apresenta comportamento hemodinâmico variável ao longo de sua evolução. A inflamação é ubíqua na sepse, que cursa com inúmeras repercussões sistêmicas, entre elas a redução no tônus vascular[6]. Habitualmente, a fase inicial do choque séptico cursa com vasodilatação importante, reduzindo a Pmecv, diminuindo a ResV e, secundariamente ao estímulo simpático, aumentando a função cardíaca. É por esse motivo que classicamente a fase inicial do choque séptico é descrita como uma fase hiperdinâmica. O débito cardíaco pode apresentar-se normal ou elevado. Não é de se surpreender que boa parte desses pacientes apresenta-se responsiva a fluidos (ou seja, há elevação do débito cardíaco após infusão de alíquota intravenosa de volume [Figura 7]). A frequência de fluido-responsividade em sepse é de aproximadamente 40 a 50%[7]. Após essa fase inicial, pode-se seguir uma depressão miocárdica, que pode cursar com redução do débito cardíaco e, principalmente, com redução da fluido-responsividade (Figura 8)[8].

A hipotensão, conforme mencionada anteriormente, é um dos apanágios do choque, embora um valor normal de pressão arterial não exclua o déficit de oferta de oxigênio. A pressão arterial é determinada pela interação entre o *bolus* de fluido ejetado pelo ventrículo (o volume

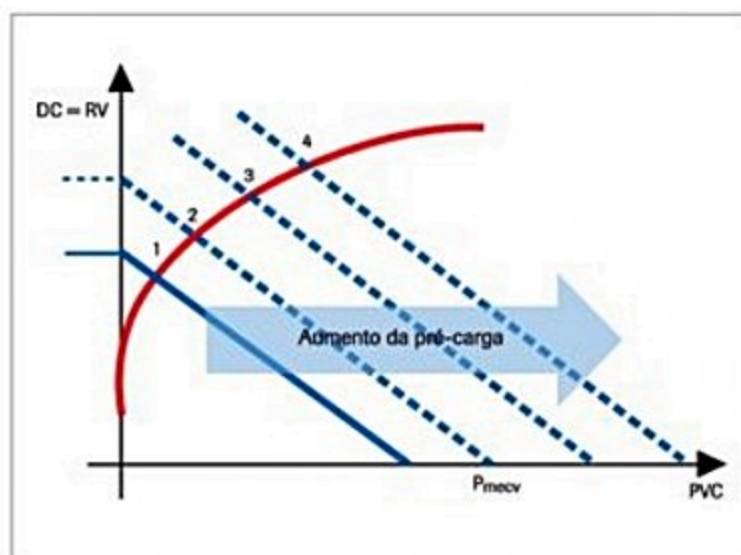



Figura 7. Efeito da infusão de fluido na fase aguda de sepse em um paciente responsivo. Note como o débito cardíaco eleva-se após o aumento da Pmecv (1 a 4).

Figura 6. Choque cardiogênico. A redução da função cardíaca ocasiona baixo débito cardíaco que não responde a elevações da Pmecv (ponto A a B).

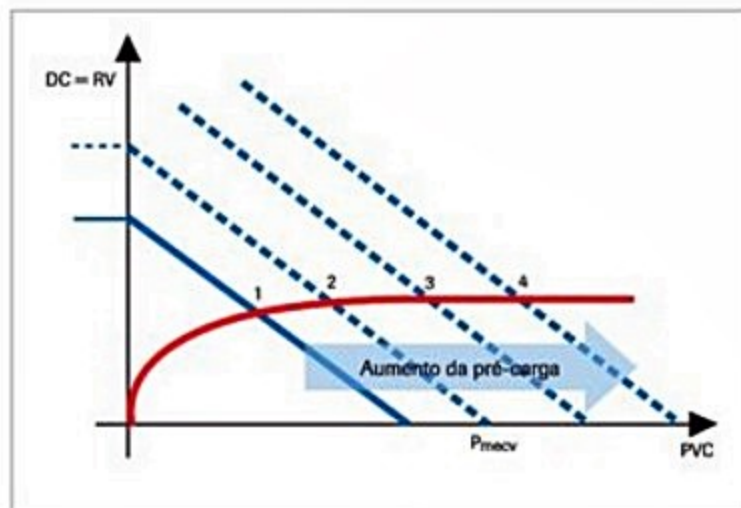



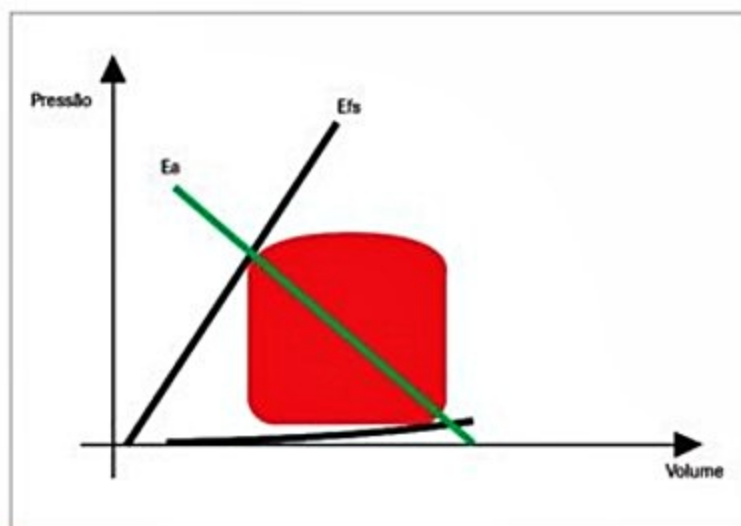
Figura 8. Aumento da infusão de fluidos em um paciente com depressão miocárdica na sepse (1 a 4). Observe que o débito fica praticamente constante após infundirmos fluidos (e elevando Pmecv).

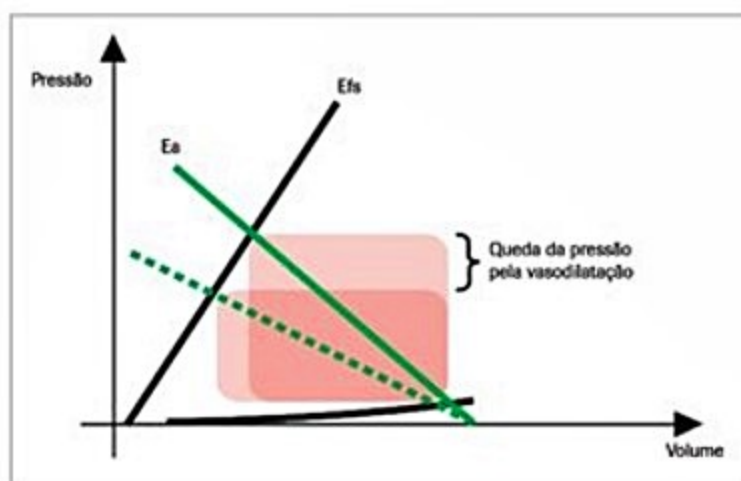
sistólico) e pela elastância (relação entre variação de pressão e variação do volume) arterial (Ea), o que é habitualmente definido como acoplamento ventrículo-arterial. De maneira simplificada, a elastância do sistema arterial é a relação entre a pressão de pulso e a variação de volume (i. e., o volume sistólico). Quanto maior a elastância arterial, maior será a amplitude da pressão de pulso para o mesmo volume sistólico. O volume ejetado será determinado pelas mesmas variáveis descritas anteriormente referentes ao débito cardíaco, porém para compreendermos melhor o acoplamento entre o ventrículo e a circulação sistêmica, devemos inicialmente relembrar a curva pressão-volume (P-V) cardíaca e o papel da contratilidade miocárdica, conforme a Figura 9.

A reta que marca a relação entre a pressão de final de sístole e o volume de final de sístole é um bom marcador da contratilidade ventricular. Quanto maior o ângulo, maior a pressão de final de sístole, ou seja, maior a elastância de final de sístole do ventrículo esquerdo (Efs – maior contratilidade) (Figura 10).

Pode-se representar o acoplamento ventrículo-arterial por meio de um gráfico único que inclui os conceitos de Efs do ventrículo esquerdo e Ea, conforme a Figura 11.

Definimos que o acoplamento ventrículo-arterial, com base na Figura 11, costuma ser descrito como a relação entre Ea/Efs. O desacoplamento pode ser habitualmente descrito como sendo qualquer valor acima de 1 para essa relação. Um paciente na fase inicial de choque séptico e virgem de uso de vasopressor pode-se apresentar com redução da Ea com manutenção da Efs e, portanto, hipotensão, conforme a Figura 12. Ao longo da evolução da sepse e após o uso de vasopressor, poderá ocorrer elevação de Ea e queda de Efs (por disfunção miocárdica), resultando em desacoplamento ventrículo-arterial. Deve ficar claro ao leitor que, isoladamente, valores mais baixos de pressão arterial não se associam necessariamente com hipofluxo e choque (Figura 12).

■ **Figura 10.** Efeito da variação da elastância de final de sístole do ventrículo esquerdo (Efs).

■ **Figura 11.** Curva de Efa e Ea sobrepostas num mesmo ciclo cardíaco. Observe que a Ea é igual à variação de pressão (eixo Y) sobre o volume sistólico (eixo X). O ponto de intersecção entre Efs e Ea é o marcador de acoplamento ventrículo-arterial.

■ **Figura 9.** Curva P-V cardíaca.

■ **Figura 12.** Efeito da redução isolada da elastância arterial na pressão sistólica (linha verde tracejada). Observe que também ocorre incremento do volume sistólico (aumento da base do retângulo do ciclo cardíaco).

Dessa forma, fica evidente pelo exposto até o momento que qualquer desordem do sistema cardiovascular pode ser entendida como choque, desde que ocorra evidente desarranjo na oferta tecidual de oxigênio. Passaremos em seguida para o diagnóstico e manuseio de choque.

Diagnóstico de choque

História

Quando possível, uma breve história direcionada pode fornecer pistas da etiologia do choque. Frequentemente, o motivo do choque pode ser óbvio com base na história, como choque hemorrágico em paciente com ferimento penetrante. Um paciente com perdas profusas por uma ileostomia que apresenta sinais de má perfusão periférica deve ter como hipovolemia a primeira hipótese, salvo outra causa óbvia evidente. Um paciente internado por infarto agudo do miocárdio que evolui com hipotensão deve ter investigação e tratamentos direcionados para choque cardiogênico até prova em contrário. Contudo, frequentemente a história e o exame físico são inespecíficos para o diagnóstico e tratamento; quanto maior o tempo de internamento do paciente, mais inespecíficos serão os sinais de choque. Tome-se, por exemplo, um paciente com neoplasia ativa que se encontra internado para realização de quimioterapia e que desenvolva choque. Inúmeras etiologias devem ser cogitadas, como sepse, tromboembolismo pulmonar, cardiomiopatia induzida por drogas etc. Assim sendo, a história a ser obtida do paciente com choque deve ser sucinta e direcionada.

Exame clínico

O exame clínico fornece algumas informações relevantes na avaliação inicial do choque. Conforme mencionado na introdução, a avaliação da pele e da temperatura de extremidades pode fornecer informações diagnósticas e prognósticas importantes[9]. Assim, a presença de livedo reticular é um sinal de má-perfusão periférica associado a altas taxas de mortalidade. O livedo reticular habitualmente inicia-se no joelho dos pacientes e progride de forma centrífuga até a raiz da coxa; quanto maior sua extensão, pior o prognóstico[10]. Um livedo reticular que se estende até a raiz da coxa associa-se com taxa de mortalidade maior do que 80%. Outros marcadores periféricos incluem um aumento no gradiente térmico entre extremidades e tórax e um prolongamento do tempo do enchimento capilar[11]. Embora esses sinais sejam inespecíficos para o tipo de choque, sua avaliação não possui custos associados e permite boa triagem de exame físico rapidamente já à chegada do paciente. Alguns trabalhos-piloto sugerem que tais parâmetros podem ser úteis para guiar a ressuscitação inicial do paciente[12].

Segue-se à inspeção da cútis a avaliação de sinais vitais. Conforme mencionado na introdução, taquicardia e hipotensão ocorrem frequentemente durante o choque e também se associam a maior gravidade. Tais sinais também são bastante inespecíficos e podem se alterar em uma miríade de condições clínicas. Para o diagnóstico de hipovolemia aguda por sangramento, o índice de choque (razão entre frequência cardíaca e pressão arterial sistólica) parece ser mais sensível e específico em prever mortalidade e necessidade de transfusões do que a frequência cardíaca ou valores de pressão isolados[13,14]. Valores menores do que 0,6-0,7 em geral são considerados normais. Valores acima de 1,4 associam-se com mortalidade de cerca de 40% em pacientes traumatizados. Recentemente, o índice de choque também tem sido utilizado para avaliação hemodinâmica de choques distributivos[15]. Valores de índice de choque acima de 0,7 à admissão na unidade de terapia intensiva parecem se associar com um risco de óbito 50% maior do que valores menores do que 0,7 e com maior mortalidade hospitalar (razão de chance acima de 2), mesmo em pacientes com frequência cardíaca e pressão arterial normais (dados pessoais não publicados do autor).

Alguns sinais do exame físico podem ser específicos e são capazes de fornecer pistas sobre a etiologia do choque. Por exemplo, distensão jugular e ausência de ausculta de murmúrios em um hemitórax podem sugerir que pneumotórax hipertensivo seja a causa. Bulhas cardíacas abafadas e sinal de Kussmaul podem sugerir tamponamento ou constrição cardíaca. Um edema assimétrico de membros inferiores pode direcionar o médico para a pesquisa de tromboembolismo pulmonar. Foge do escopo deste capítulo rever todos os sinais clínicos associados com tipos específicos de choque.

Exames laboratoriais

Lactato

A elevação do lactato é resultado de oferta ou de uso inadequado tecidual de oxigênio[16]. O lactato é produzido a partir do piruvato (produto final de glicólise citoplasmática). Em condições normais, o piruvato citoplasmático adentra a mitocôndria para ser utilizado como substrato para o ciclo de Krebs. Em condições de hipóxia tecidual ou durante desarranjo do aparato metabólico celular, há bloqueio do uso do piruvato, com consequente acúmulo citoplasmático. De maneira a manter a via glicolítica citoplasmática funcionante (regenerando-se NAD+), o piruvato excedente é reduzido a lactato.

Assim, a elevação do lactato pode advir tanto de hipóxia por baixa DO_2 (como no choque hemorrágico ou cardiogênico) como de disfunção mitocondrial, uma condição bastante associada com sepse ou com outras situações[16,17]. Independentemente da etiologia, a hiperlactatemia (acima de 2 mmol/L) é um marcador de prognóstico ruim durante o choque[18,19]. Mesmo na presença de valores normais de pressão arterial normal, a hiperlactatemia associa-se a pior prognóstico[18]. Alguns autores avaliaram estratégias de reanimação guiadas por lactato em sepse, com resultados semelhantes às terapias de ressuscitação guiadas por saturação venosa central (ver a seguir)[20].

Saturação venosa central (SvO2)

A SvO_2 representa a saturação venosa obtida com base no sangue coletado da artéria pulmonar e nos auxiliará,

como veremos, a avaliar a taxa de extração de oxigênio. Alternativamente, podemos coletar o sangue também da veia cava superior ($SvcO_2$), que apresenta valores semelhantes (porém habitualmente mais baixa do que a SvO_2[2]).

Lembrando-se do começo do capítulo, deduzimos que a $VO_2 = DC \times (CaO_2 - CvO_2)$, ou seja:

$$DC = VO_2/(CaO_2 - CvO_2)$$

Sendo $DO_2 = CaO_2 \cdot DC$, ignorando-se o componente de oxigênio dissolvido para cálculo de CaO_2 e CvO_2 e sendo a taxa de extração de oxigênio (TEO_2) igual a VO_2/DO_2, podemos rearranjar e concluir que:

$$1 - TEO_2 = DC \times CvO_2/DC \times CaO_2$$

Ou seja

$$SvO_2 = (1 - TEO_2)/SaO_2$$

Como a SaO_2 é habitualmente próxima a 1, podemos dizer que a SvO_2 é o inverso da TEO_2, ou seja, quanto maior a taxa de extração de oxigênio, menor a SvO_2. Em situações em que a DO_2 reduz-se (p. ex., anemia, redução do débito cardíaco etc.), a SvO_2 cairá, refletindo um aumento adaptativo na taxa de extração de oxigênio[21]. Tal capacidade de adaptação possui um limite fisiológico (geralmente até 50%, podendo ser maior ou menor em algumas condições). O valor normal de SvO_2 é acima de 65 a 70% para indivíduos sem comorbidades, podendo ser ambulatorialmente mais baixo para pacientes com insuficiência cardíaca. Assim, a SvO_2, ao permitir-nos estimar a TEO_2 e, portanto, a adequação entre oferta e demanda de oxigênio no paciente em choque, pode ser uma meta terapêutica interessante. Qualquer intervenção que eleve o DO_2 (aumento da contratilidade, aumento da frequência cardíaca, aumento da hemoglobina etc.) reduzirá a TEO_2 (assumindo um VO_2 constante). Qualquer SvO_2 anormalmente baixa (especialmente abaixo de 60%) deverá ter sua causa investigada e, a depender da situação clínica, tratada.

A SvO_2 pode ser utilizada para a avaliação e manuseio do choque séptico[2]. Alguns trabalhos iniciais sugeriram a terapia guiada para manutenção de valores pré-determinados de $SvcO_2$ (acima de 70%). Contudo, trabalhos recentes não confirmaram que essa abordagem seja superior ao tratamento convencional[22].

Papel da ultrassonografia e demais exames complementares

Ultrassonografia focada ao doente crítico

Há um grande interesse atual pelo papel da ultrassonografia (USG) realizada pelo intensivista/emergencista na avaliação inicial e diagnóstico de paciente em choque. A ultrassonografia permite a avaliação visual de uma série de conceitos expostos anteriormente e permite uma rápida exclusão (ou confirmação) de causas potencialmente reversíveis de choque. Vários protocolos foram publicados validando abordagens sistemáticas do paciente gravemente enfermos com o USG, entre eles o RuSH (*Rapid ultrasound in shock*) Exam[23,24]. A descrição detalhada deste e de outros protocolos foge do escopo do capítulo, de forma que apenas uma descrição sumária de seus componentes será realizada.

O protocolo RuSH baseia-se em três partes[23,24]:

1. Avaliação de bomba ("*pump*"): feita pela análise do coração por meio das projeções-padrão (subxifoide, paraesternal curta e longa e apical), em que deve-se avaliar:

▪ Presença de derrame pericárdico e sinais de tamponamento: os sinais ecocardiográficos variam de uma discreta compressão atrial direita até colapso total de câmaras direitas, com alterações físicas ao longo do ciclo respiratório.

▪ Contratilidade ventricular: é feita observando-se a aproximação das paredes dos ventrículos direito e esquerdo; a contratilidade é melhor quanto maior a aproximação das paredes ventriculares. Para a avaliação inicial não são necessários cálculos complexos de fração de ejeção: uma categorização simples em contratilidade normal, reduzida ou muito reduzida já representa grande auxílio para o diagnóstico inicial. Além disso, a fração de encurtamento (calculada como a razão entre a diferença do diâmetro diastólico final e diâmetro sistólico final pelo diâmetro diastólico final) pode ser medida. A presença de boa contratilidade praticamente exclui a etiologia cardiogênica do choque. Quadros distributivos, como sepse, cursam com câmaras hiperdinâmicas e com boa contratilidade na fase inicial, exceto quando há depressão miocárdica associada.

▪ Dimensão do ventrículo direito: habitualmente a relação entre o diâmetro do ventrículo direito sobre o diâmetro do ventrículo esquerdo é de 0,6. Entre as causas mais importantes de dilatação de ventrículo direito, ressalta-se o tromboembolismo pulmonar.

2. Avaliação de pré-carga ("*tank*"): baseia-se na mensuração de fatores que influenciam na pré-carga ventricular, como estado volêmico do paciente e identificação de causas possíveis de perda de fluido/sangue e de fatores obstrutivos que limitam o enchimento ventricular. Também avalia a presença de sobrecarga de volume atrás da ultrassonografia pulmonar.

▪ "Repleção do tanque": feita por meio da análise do diâmetro da veia cava inferior, medida de forma longitudinal e transversal. O diâmetro da veia cava inferior e sua variabilidade, conforme a inspiração, permite-nos estimar, de maneira não invasiva, a pressão venosa central. Quanto maior o diâmetro de veia cava e maior sua variabilidade durante a inspiração (ou manobra *sniff*), maior a pressão venosa central.

▪ "Vazamento": visa a avaliar a presença de potenciais sítios de perda de sangue e fluido. Compõe-se da avaliação ultrassonográfica para trauma habitual (FAST), que visa avaliar coleções líquidas torácicas ou abdominais. Nesse passo, também habitualmente se realiza a avaliação ultrassonográfica pulmonar, visando a avaliar o edema pulmonar resultante de eventual sobrecarga de volume que o paciente já tenha recebido.

- "Obstrução": visa avaliar causas obstrutivas de choque, sobretudo pneumotórax por meio da ultrassonografia pulmonar.

3. Avaliação do encanamento ("*pipes*"): Avalia presença de catástrofes arteriais (como dissecção de aorta) e presença de trombose venosa profunda (que poderia justificar tromboembolismo pulmonar como causa do choque).

- Aneurisma e dissecção de aorta: realizado por meio da avaliação abdominal e torácica da aorta.
- Trombose venosa profunda: realizada por meio da avaliação da compressibilidade e fluxo de veias em membros inferiores.

Outros exames

O ecocardiograma deve ser solicitado em todo paciente com choque. A ecocardiografia pode excluir etiologia cardiogênica do choque, pode avaliar a presença de efusão pericárdica com componente hemodinâmico restritivo, avaliar função valvular, avaliar função de ventrículo direito (o que pode corroborar com o diagnóstico de tromboembolismo pulmonar), entre outros. Sua solicitação deve ser complementar ao USG focado do doente crítico e não excludente.

A radiografia de tórax pode ser relevante quando o USG não está disponível para avaliação inicial do paciente em choque, especialmente quando existe a suspeita de pneumotórax. O eletrocardiograma é essencial para avaliação de desordens de ritmo, avaliação de isquemia e, eventualmente, auxiliar no diagnóstico de sobrecargas de câmaras direitas. Outros exames complementares deverão ser solicitados conforme dados de história e achados de exame físico.

Tratamento

Visto as dificuldades inerentes ao diagnóstico de choque descritas anteriormente, salienta-se lembrar de que durante risco iminente de vida (como o ocasionado por pressão arterial excessivamente baixa), o tratamento do choque será concomitante aos esforços para elucidação diagnóstica.

Vincent recentemente propôs que o manuseio do choque baseia-se em quatro etapas: salvamento, otimização, estabilização e descalonamento[2].

Salvamento

Consiste na avaliação e tratamento emergenciais do paciente em choque. O tratamento visa a manter a pressão arterial sistêmica em valores minimamente aceitáveis (sistólica de 90 mmHg; pressão média acima de 65 mmHg) com o uso de fluidos e vasopressores. O uso de fluidos deve ser feito de maneira monitorizada, habitualmente por meio de infusões de alíquotas de 500 mL ("*fluid challenge*"), enquanto se observa o comportamento de parâmetros perfusionais e clínicos (frequência cardíaca, índice de choque, diurese, entre outros). Outros parâmetros dinâmicos de avaliação de resposta a fluidos (como variação de pressão de pulso, variação do volume do diâmetro de veia cava inferior etc.) podem ser utilizados como adjuntos para titular o volume total infundido, de maneira a minimizar efeitos colaterais (como edema pulmonar) e maximizar o efeito hemodinâmico. O uso de hemoderivados está recomendado em todo paciente com choque hemorrágico, preferencialmente por meio do uso de protocolos de transfusão maciça.

O uso de protocolos ultrassonográficos, como o RuSH, pode auxiliar no diagnóstico da etiologia do choque e guiar intervenções cruciais, como drenagem de pneumotórax, laparotomia exploradora, pericardiocentese etc.

Otimização

Compreende a fase imediatamente posterior ao salvamento, em que a terapia deve mirar a restauração de parâmetros perfusionais. Além dos parâmetros mínimos mencionados na fase de salvamento, uma avaliação hemodinâmica mais detalhada pode ser realizada nessa fase, com titulação de vasopressores e inotrópicos, conforme variáveis fisiológicas. Via de regra, a política de uso para escolha e titulação de vasopressores baseia-se em algumas regras, a depender do tipo de choque.

Choque cardiogênico

A preferência é dada por agentes inotrópicos, especialmente aminas simpatomiméticas com ação beta-agonista pronunciada, como a dobutamina. Tal agente age tanto aumentando a contratilidade (Efs) quanto ao inotropismo e, portanto, eleva a curva de função cardíaca. Também existem ações não desprezíveis sobre o retorno venoso, incluindo uma tendência a reduzir a Pmecv e a ResV. Assim, o efeito da dobutamina na pressão arterial dependerá não só do incremento do volume sistólico como também da elastância arterial e do estado volêmico do paciente. A dose habitual de uso é 5-20 mcg/kg/min, a ser titulada conforme resposta clínica (clareamento de lactato, diurese, $SvcO_2$). A dobutamina também pode ser utilizada como inotrópico adjunto a algum vasopressor (como a norepinefrina, discutida a seguir), quando há depressão miocárdica ou sinais de insuficiência de DO_2 (p. ex., depressão miocárdica da sepse ou cardiomiopatia por drogas). Outros inotrópicos que podem ser utilizados incluem sensibilizadores de canal de cálcio (levosimendana) e inibidores da fosfodiesterase (milrinona).

Choque distributivo

A droga de escolha é a norepinefrina. A norepinefrina é uma catecolamina com perfil de ação complexo e bastante interessante para o manuseio do paciente em choque. Sua ação alfa-agonista aumenta a Pmecv e, por conseguinte, o gradiente para o retorno venoso, além de aumentar a elastância arterial (Ea). Sua ação beta-agonista, menos pronunciada, fornece algum inotropismo que pode balancear em algumas situações a redução do débito cardíaco, que seria esperada pela elevação de Ea, de maneira que o efeito habitual da norepinefrina é um aumento da pressão arterial média sem variações de impor-

tante monta do débito cardíaco. Dessa forma, ela é capaz de corrigir o desarranjo hemodinâmico decorrente da vasodilatação excessiva sem grandes prejuízos ao fluxo. A dose inicial da norepinefrina é de 0,01 mcg/kg/min, não existindo um limite terapêutico claro. Define-se como choque refratário a necessidade do uso de doses acima de 0,5 mcg/kg/min, sendo essa situação associada a prognóstico muito ruim.

Estabilização

A despeito dos esforços nas fases de salvamento e otimização, é comum que pacientes em choque apresentem lesão orgânica que necessitem de suporte em unidade de terapia intensiva como terapia de substituição renal, ventilação mecânica, terapia nutricional enteral ou parenteral etc.

Descalonamento

É a fase de recuperação do paciente após o choque. Consiste no desmame dos dispositivos de suporte de órgãos e na remoção do excesso de fluidos acumulados durante as fases de salvamento e otimização.

Considerações finais

O choque é uma entidade clínica fascinante com fisiopatologia complexa e não claramente esclarecida. O uso de uma abordagem fisiológica permite melhor entendimento de seu comportamento hemodinâmico, em uma melhor compreensão de suas causas e em um melhor direcionamento terapêutico. O tratamento do choque baseia-se no reconhecimento rápido de sua causa (que pode ser maximizado pelo uso da ultrassonografia) e no suporte hemodinâmico agressivo com fluidos e vasopressores.

Referências bibliográficas

1. Zampieri FG. Lactate, blood pressure and infection: tied by faith, untied by man? Rev Bras Ter Intensiva. 2013;25(4):263-4.
2. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. N Engl J Med. 2013;369(18):1726-34.
3. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. JAMA. 2014;311(13):1308-16.
4. Kauss IA, Grion CM, Cardoso LT, Anami EH, Nunes LB, Ferreira GL, et al. The epidemiology of sepsis in a Brazilian teaching hospital. Braz J Infect Dis. 2010;14(3):264-70.
5. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. N Engl J Med. 2010;362(9):779-89.
6. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2013;369(21):2063.
7. Marik PE, Monnet X, Teboul JL. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. Ann Intensive Care. 2011;1(1):1.
8. Court O, Kumar A, Parrillo JE. Clinical review: myocardial depression in sepsis and septic shock. Crit Care. 2002;6(6):500-8.
9. van Genderen ME, Paauwe J, de Jonge J, van der Valk RJ, Lima A, Bakker J, et al. Clinical assessment of peripheral perfusion to predict postoperative complications after major abdominal surgery early: a prospective observational study in adults. Crit Care. 2014;18(3):R114.
10. Ait-Oufella H, Bourcier S, Alves M, Galbois A, Baudel JL, Margetis D, et al. Alteration of skin perfusion in mottling area during septic shock. Ann Intensive Care. 2013;3(1):31.
11. Hernandez G, Pedreros C, Veas E, Bruhn A, Romero C, Rovegno M, et al. Evolution of peripheral vs metabolic perfusion parameters during septic shock resuscitation. A clinical-physiologic study. J Crit Care. 2012;27(3):283-8.
12. van Genderen ME, Engels N, van der Valk RJ, Lima A, Klijn E, Bakker J, et al. Early peripheral perfusion-guided fluid therapy in patients with septic shock. Am J Respir Crit Care Med. 2015;191(4):477-80.
13. Cannon CM, Braxton CC, Kling-Smith M, Mahnken JD, Carlton E, Moncure M. Utility of the shock index in predicting mortality in traumatically injured patients. J Trauma. 2009;67(6):1426-30.
14. Mutschler M, Nienaber U, Münzberg M, Wölfl C, Schoechl H, Paffrath T, et al. The Shock Index revisited – a fast guide to transfusion requirement? A retrospective analysis on 21,853 patients derived from the TraumaRegister DGU. Crit Care. 2013;17(4):R172.
15. Berger T, Green J, Horeczko T, Hagar Y, Garg N, Suarez A, et al. Shock index and early recognition of sepsis in the emergency department: pilot study. West J Emerg Med. 2013;14(2):168-74.
16. Bakker J, Nijsten MW, Jansen TC. Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients. Ann Intensive Care. 2013;3(1):12.
17. Gladden LB. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. J Physiol. 2004;558(Pt 1):5-30.
18. Ranzani OT, Monteiro MB, Ferreira EM, Santos SR, Machado FR, Noritomi DT, et al. Reclassifying the spectrum of septic patients using lactate: severe sepsis, cryptic shock, vasoplegic shock and dysoxic shock. Rev Bras Ter Intensiva. 2013;25(4):270-8.
19. Kruse O, Grunnet N, Barfod C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2011;19:74.
20. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleeswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182(6):752-61.
21. Walley KR. Use of central venous oxygen saturation to guide therapy. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(5):514-20.
22. Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. N Engl J Med. 2014;371(16):1496-506.
23. Seif D, Perera P, Mailhot T, Riley D, Mandavia D. Bedside ultrasound in resuscitation and the rapid ultrasound in shock protocol. Crit Care Res Pract. 2012;2012:503254.
24. Perera P, Mailhot T, Riley D, Mandavia D. The RUSH exam: Rapid Ultrasound in SHock in the evaluation of the critically Ill. Emerg Med Clin North Am. 2010;28(1):29-56, vii.

Monitoração Hemodinâmica 4

Andréa Remigio de Oliveira

SUMÁRIO

Introdução

O choque pode ser definido como uma situação crítica e generalizada, caracterizada pela falência circulatória associada com inadequada utilização de oxigênio pelas células. Caracteriza-se pela disóxia celular, isto é, perda da independência fisiológica entre oferta e consumo de oxigênio, levando ao aumento do lactato[1].

Existem quatro mecanismos responsáveis pelo estado de choque: (1) a redução do retorno venoso pela redução do volume circulante (perda de fluidos); (2) a disfunção miocárdica, com redução da contratilidade (isquemia, infarto, miopatia) ou arritmias graves; (3) obstrução (tromboembolismo pulmonar, pneumotórax ou tamponamento cardíaco); (4) perda do tônus vascular com má distribuição do fluxo sanguíneo (sepse, anafilaxia, choque neurogênico). Esses mecanismos frequentemente se sobrepõem.

Os sinais clínicos do choque frequentemente incluem hipotensão arterial (nem sempre presente) associada à hipoperfusão tecidual: periferia fria e/ou cianótica, diminuição do débito urinário (< 0,5 mL/kg/hora) e alteração do nível de consciência (obnubilação, desorientação).

Mais de um terço dos pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva (UTI) apresentam choque e o diagnóstico precoce é vital para evitar lesões tissulares secundárias. O choque séptico é o mais frequente (62%) e apresenta elevada mortalidade (40 a 50%)[1].

Nas fases iniciais de qualquer tipo de choque, a perfusão tecidual é o fator mais importante na manutenção das funções orgânicas. Embora nenhum dado isoladamente sirva para indicar uma terapêutica específica, o conjunto de dados obtidos com a análise do quadro clínico, das variáveis hemodinâmicas e metabólicas permite a escolha da melhor alternativa para manter a perfusão tecidual e minimizar o risco de uma expansão volêmica excessiva ou do uso inadequado de vasopressores e inotrópicos[2,3].

A monitorização hemodinâmica visa a identificar o tipo de choque, selecionar a intervenção terapêutica e avaliar a resposta à terapia. Não existe sistema de monitoração ideal, assim, o uso depende da disponibilidade e da experiência da equipe com determinado equipamento[3].

Monitorização hemodinâmica não invasiva

Pressão arterial

a medida da força exercida nas paredes das artérias pelo sangue, gerada pelos batimentos cardíacos e pela resistência ao fluxo sanguíneo pelas artérias. Portanto, varia de acordo com a fase do ciclo cardíaco, o que resulta nos seus dois componentes: pressão arterial (PA) sistólica e PA diastólica[2-4].

Para fins de monitoração, prefere-se sempre guiar qualquer terapêutica pela PA média (PAM), porque esta é sempre a mesma em qualquer porção do sistema arterial e é indicativa da perfusão.

A PA pode ser medida por métodos invasivos e não invasivos. O método não invasivo apresenta menor acurácia no paciente crítico, motivo pelo qual se recomenda, em pacientes que necessitam de uma medida mais precisa (instabilidade hemodinâmica, pós-operatório de cirurgia de alto risco, hipertensão intracraniana, emergências hipertensivas), que seja realizada a medida invasiva[4].

O nível ideal de PAM a ser alcançado deve ser individualizado, mas inicialmente deve-se manter PAM > 65 mmHg. Níveis mais baixos podem ser toleráveis em pacientes com sangramento ativo (trauma), na ausência de lesão no sistema nervoso central (SNC). Níveis mais altos podem ser necessários em pacientes previamente hipertensos[1].

A hipotensão arterial (PAM < 65 mmHg, PAS < 90 mmHg, ou redução > 40% da pressão basal) frequentemente está presente, mas não é necessária para diagnóstico de choque[1].

Pressão venosa central

É a pressão medida, via cateter venoso central, na veia cava superior. Na ausência de afecções da valva tricúspide, reflete a pressão diastólica final do ventrículo direito (VD). Em pacientes sem afecções cardiopulmonares, pode constituir um método de avaliação indireta da função cardíaca esquerda[2].

Os valores normais variam de 0 a 8 mmHg e apresentam correlação com o retorno venoso. Por isso, são usados para guiar estratégias volêmicas. A evolução dinâmica é mais útil do que os parâmetros estáticos.

De forma geral, em um indivíduo normovolêmico, a infusão de 300 a 500 mL de solução cristaloide leva ao aumento da pressão venosa central (PVC) de 2 a 4 mmHg e o retorno aos níveis basais após 10 a 15 minutos[2].

Em pacientes hipovolêmicos, a mesma infusão pode não gerar aumento da PVC ou gerar aumento discreto, mas com retorno aos níveis basais em menos de 5 minutos. Pacientes que apresentam aumentos da PVC com a mesma "prova de volume", mas sem retorno aos níveis basais, podem estar hipervolêmicos ou apresentar um VD pouco complacente.

Delta PVC: em pacientes respirando espontaneamente e de forma tranquila, a queda maior ou igual a 1 mmHg na PVC durante a inspiração é um bom indicativo de resposta positiva à expansão volêmica. No entanto, esse índice tem uso limitado, pois pacientes com desconforto respiratório, acidose metabólica ou mesmo ansiedade apresentam um padrão respiratório rápido e superficial[2].

Bioimpedância e biorreactância elétrica

A bioimpedância mede a variação de condutividade de uma corrente elétrica de baixa voltagem e alta frequência gerada pelo fluxo sanguíneo em cada ciclo cardíaco. Essa variação é captada por eletrodos localizados na superfície da pele do paciente. A biorreactância consiste no aprimoramento da técnica com redução das interferências elétricas. Fornece dados como débito cardíaco (DC), volume sistólico e contratilidade miocárdica. Existe pouca validação em pacientes hemodinamicamente instáveis[1].

Ecocardiograma transtorácico

A ecocardiografia transtorácica, embora não se preste à avaliação contínua e sim seriada, permite avaliação não só da função cardíaca global e segmentar como também a avaliação de anormalidades valvares e a presença de derrame pericárdico, informações estas que podem ser determinantes em relação à estratégia terapêutica a ser adotada[5].

É um método não invasivo, de fácil acesso, que permite uma avaliação rápida da função cardíaca à beira-leito, consistindo em ferramenta útil de monitorização hemodinâmica. Entretanto, pelos menos 30% dos pacientes não apresentarão janela visual para realização do exame completo, especialmente em ventilação mecânica[6].

Pode ser usado especialmente no diagnóstico diferencial do choque, na avaliação de pré e pós-cargas, como guia para o uso de drogas vasoativas e reposição volêmica. De forma geral, a função ventricular deve ser avaliada em todos pacientes com instabilidade hemodinâmica de causa inexplicada.

A avaliação da responsividade a volume é feita pela medida das variações máxima e mínima do diâmetro da cava inferior (VCI) dentro de um ciclo respiratório. Deve ser realizada com o paciente sedado, sem esforço respiratório, em ventilação mecânica controlada com volume corrente acima de 8 mL/kg. A variação maior que 12% prediz responsividade a volume com valor preditivo positivo de 93%[7].

Na UTI, a indicação clínica mais comum para avaliação do espaço pericárdico é a suspeita de tamponamento cardíaco e como guia para a pericardiocentese.

Em geral, pequenas quantidades de líquido pericárdico ficam localizadas posterior e inferiormente ao ventrículo esquerdo (VE). Efusões moderadas estendem-se até o ápice e derrames volumosos contornam o coração como um todo. A maioria dos autores define derrame moderado quando há uma lâmina de líquido livre de 10 a 20 mm durante a diástole e derrame volumoso quando a lâmina de líquido é maior que 20 mm[6].

Quadro 1. Indicações gerais para realização do ecocardiograma na unidade de terapia intensiva

Instabilidade hemodinâmica
  Embolia pulmonar
  Tamponamento cardíaco
  Falência ventricular
  Hipovolemia
  Disfunção valvar aguda

Endocardite infecciosa
Dissecção aórtica e ruptura
Complicações pós-cirurgia cardíaca

O ecocardiograma pode ser útil para avaliar a disfunção do VD como no caso de tromboembolia pulmonar, cor pulmonale e hipertensão pulmonar. Nesses casos, o diagnóstico de disfunção aguda do VD pode ajudar a guiar a terapia e a definir o prognóstico. Deve-se avaliar o tamanho da câmara, a presença de disfunção cinética ou segmentar, distorção da anatomia do VE e movimentação paradoxal do septo durante a sístole secundária à sobrecarga do VD.

Monitorização indireta – microcirculação

Saturação venosa mista/saturação venosa central

A monitorização da saturação venosa de O_2 pode ser feita por cateter de artéria pulmonar (CAP) na saturação venosa mista (SvO_2) e, mais comumente, da saturação venosa central de O_2 ($SvcO_2$), de forma intermitente ou contínua. Apesar de constituírem medidas diferentes (diferença de 4 a 7% para mais na SvO_2), a $SvcO_2$ tem sido utilizada para avaliação da perfusão tecidual global[9,10].

Em condições normais, o aumento do consumo de oxigênio gera aumento da oferta (DO_2). Quando a taxa de extração aumenta até o máximo de 60%, produz uma $SvcO_2$ crítica de 40%, após o que se segue metabolismo anaeróbico e geração de lactato. Portanto, a $SvcO_2$ baixa indica hipoperfusão tissular global e necessita correção. Valores elevados da $SvcO_2$ podem ocorrer em pacientes graves com taxa de extração baixa por disfunção mitocondrial, como na sepse e no grande queimado e, por conseguinte, não podem ser utilizados para afirmar perfusão adequada[10].

A monitorização da $SvcO_2$ foi utilizada, com sucesso, como marcador de hipoperfusão global por Rivers et al. na terapia de metas precoces na sepse. Entretanto, estudos posteriores (ProCESS, ARISE, ProMISE) não reproduziram os mesmos achados[11].

Clearance de lactato

Na sepse, a produção de lactato pode estar aumentada por disfunção mitocondrial, mesmo em condições de perfusão normal. O *clearance* de lactato representa a redução do lactato em determinado período. O *clearance* precoce (redução do lactato nas primeiras 6 horas ≥ 10%) está associado à menor mortalidade na sepse grave e no choque séptico, apresentando melhor valor prognóstico que outros marcadores inflamatórios[12,13].

Pacientes com hipotensão secundária à sepse sem hiperlactatemia evoluem com menor disfunção orgânica e apresentam baixa mortalidade. Exibem menor distúrbio de coagulação e alterações microcirculatórias apesar de macro-hemodinâmica semelhante.

PCO_2 GAP

A diferença venoarterial de dióxido de carbono (PCO_2 GAP) pode ser utilizada para identificar pacientes inadequadamente ressuscitados. Valores > 6 mmHg sugerem transporte insuficiente de oxigênio aos tecidos mesmo com $SvcO_2$ > 70%[14].

Níveis elevados persistentes de Pv-aCO_2 estão associados à disfunção de múltiplos órgãos e pior evolução em pacientes com choque séptico, aparentemente ressuscitados. O mecanismo do aumento da diferença venoarterial de CO_2 nos quadros inflamatórios não é completamente entendida, independentemente do DC ou da SvO_2 e da taxa de extração de O_2.

Microcirculação regional

Os dispositivos de monitoramento da perfusão tissular regional mais estudados são a tonometria gástrica e a capnografia sublingual, entretanto atualmente, tem uso restrito a pesquisas clínicas[1].

A tonometria gástrica é um método de monitoração da perfusão esplâncnica pela detecção do gás carbônico (CO_2) liberado pela mucosa gástrica. Nos estados de choque, a redução da perfusão leva ao acúmulo de CO_2 no interstício, que se difunde pela mucosa e pela atmosfera do estômago. Uma sonda nasogástrica com balão de silicone permeável ao CO_2 na extremidade distal, capta o PCO_2 gástrico e transmite para o monitor da pressão parcial de CO_2 conectado à extremidade proximal. A diferença entre PCO_2 gástrico e $PaCO_2$ (valor normal entre 5 e 10 mmHg) pode estar aumentada nos estados de choque[15].

A microcirculação na sepse apresenta comportamento heterogêneo em diferentes leitos microvasculares, não sendo possível generalizar os achados regionais[1].

Monitorização de variáveis dinâmicas

Elevação passiva das pernas

A elevação passiva das pernas induz à translocação de sangue proporcional à estrutura corpórea do paciente, das pernas para o compartimento intratorácico, levando ao aumento transitório da pré-carga dos VD e VE (300 a 500 mL)[16,17].

Pode ser avaliada em pacientes com respiração espontânea. Consiste na realização da medida do DC antes e depois da elevação das pernas. A primeira medida é realizada com a cabeceira a 45° sem elevação das pernas. Na sequência, realiza-se nova medida com os membros inferiores elevados também a 45° e com o tronco em posição supina, utilizando-se a máxima medida como valor,

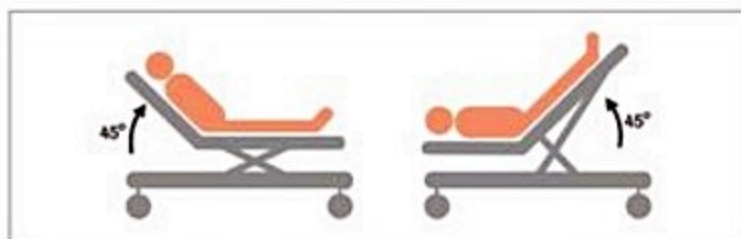



Figura 1. Elevação das pernas para avaliação da responsividade ao volume.

geralmente obtida depois de 1 minuto da elevação dos membros[16].

Esse dado hemodinâmico, quando acoplado com um monitor que afere volume sistólico (Doppler esofagiano, ecocardiograma transtorácico, sistema Vigileo® ou sistema PiCCO® e LiDCO®), prediz uma resposta à terapia de expansão do volume intravascular quando o aumento dessa variável é maior ou igual a 13% (Figura 1).

Variação da pressão de pulso

A interação cardiopulmonar em pacientes em ventilação mecânica determina mudanças na pré-carga dos VD e VE de forma diferente. A variação do ciclo respiratório induz mudanças na PA. O aumento da pressão intratóracica leva à redução do retorno venoso que se traduz na redução do DC[2].

Em pacientes com um cateter arterial e em ventilação mecânica, pode-se observar que com três batimentos após a inspiração (aumento da pressão intratorácica) há a redução da amplitude da pressão de pulso (PP) (Figura 2). Essas alterações cíclicas determinam a variação da PP que é acentuada nos casos de hipovolemia[3].

Essa variação é conhecida como variação da pressão de pulso (delta PP). Um valor maior que 13% é preditor de resposta à expansão volêmica, considerando o paciente sedado/curarizado, em ventilação mecânica, sem apresentar ciclos assistidos/espontâneos; volume corrente de 8 a 10 mL/kg e ausência de arritmias. Como esse paciente é raro nos ambientes de UTI este índice tem utilidade bastante limitada[2].

Monitorização minimamente invasiva

Sistema LIDCO®

Utiliza um complexo algoritmo baseado no pulso para calcular o volume sistólico e, portanto, o DC. A calibração com cloreto de lítio injetado em veia periférica é necessária, construindo, após sua captação no sensor arterial, uma curva de diluição do lítio semelhante à termodiluição[18].

Além do cálculo do DC, o monitor permite cálculo do volume sanguíneo intratorácico que pode orientar a reposição volêmica em pacientes críticos.

A morfologia da onda de pulso permite calcular índices dinâmicos de monitoração: variação da pressão de pulso (VPP) e variação do volume ejetado (VVE), utilizados para predizer a resposta hemodinâmica ao volume[19].

Interferem na calibração o uso prévio de lítio e bloqueadores neuromusculares não despolarizantes (competem na captação do lítio). Existem poucos trabalhos randomizados na literatura em relação ao uso em pacientes instáveis.

Sistema PICCO®

Utiliza a termodiluição transpulmonar de forma muito semelhante à medida de DC pelo CAP. Utilizando infusão de soro em temperatura diferente do sangue no sistema venoso central (exige acesso venoso central e um cateter arterial) constrói-se uma curva de termodiluição que permite determinar o DC. O sistema permite calcular o volume diastólico final e o índice de permeabilidade vascular pulmonar (Figura 3)[20].

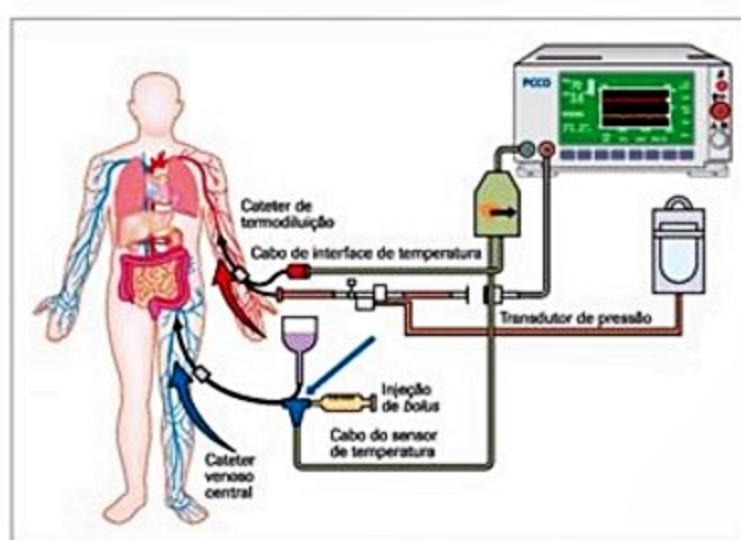
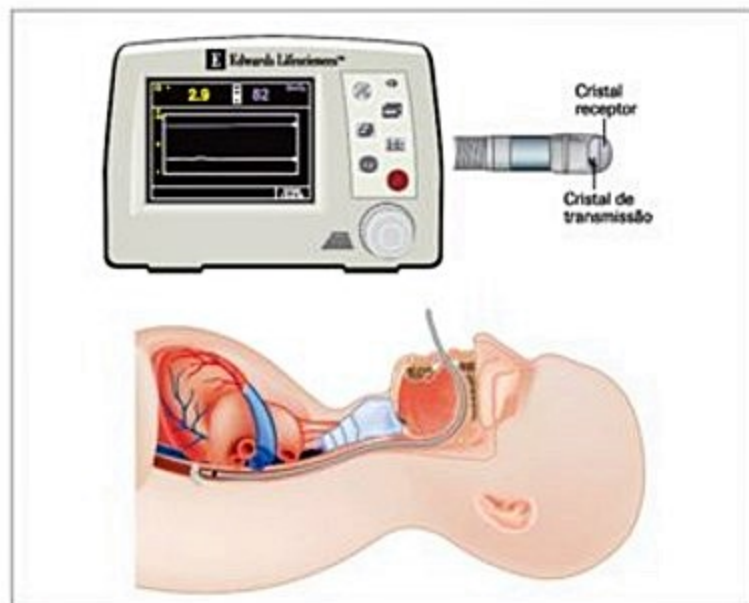
Sistema Vigileo®/FloTracTM

A calibração do aparelho é realizada por algoritmos que envolvem dados antropométricos do paciente (idade, sexo, altura e peso) e a análise da forma do pulso arterial, portanto, não necessita de acesso venoso central ou periférico. Além dos dados de DC contínuo, o sistema fornece a VPP e a resistência vascular sistêmica[21].

Doppler esofágico

A monitorização do fluxo da aorta descendente, pela passagem de sonda flexível e fina pelo esôfago, permite a aferição integral da velocidade do fluxo em determinado tempo e assim a aferição do DC nessa localização[22].

O maior problema desse tipo de monitorização reside na necessidade de frequente manipulação da sonda

■ **Figura 2.** Variação da pressão de pulso (delta PP) durante o ciclo respiratório. A PP é medida pela diferença entre as PA sistólica e diastólica. O delta PP é calculado da seguinte forma: (PP máxima - PP mínima)/(PP máxima + PP mínima/2).

■ **Figura 3.** Sistema PICCO® de monitorização hemodinâmica.

■ **Figura 4.** Monitor do Doppler esofágico e o correto posicionamento da sonda.

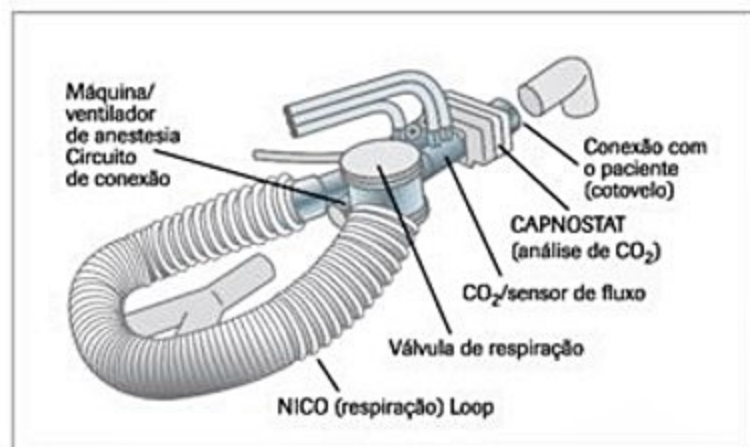
para obtenção do Doppler, especialmente em pacientes em respiração espontânea e não sedados.

Sistema NICO

O sistema utiliza o CO_2 expirado como indicador do DC de forma não invasiva. Em pacientes ventilados mecanicamente, é interposto um sistema de reinalação que permite a verificação do CO_2 reinalado comparando-o com o CO_2 em condições normais, aferindo-se indiretamente o DC. Pacientes com CO_2 menor que 30 mmHg, ou alterações de espaço morto e de ventilação/perfusão, têm o cálculo de DC alterado. Portanto, o uso em pacientes críticos é limitado[23].

Monitorização invasiva

Cateter de artéria pulmonar (Swan-Ganz)

É um cateter inserido por uma veia central até um ramo da artéria pulmonar. Permite que se realizem as seguintes medidas: PVC, PA pulmonar (sistólica e diastólica) e pressão de artéria pulmonar ocluída (PAPO).

■ **Figura 5.** Sistema NICO.

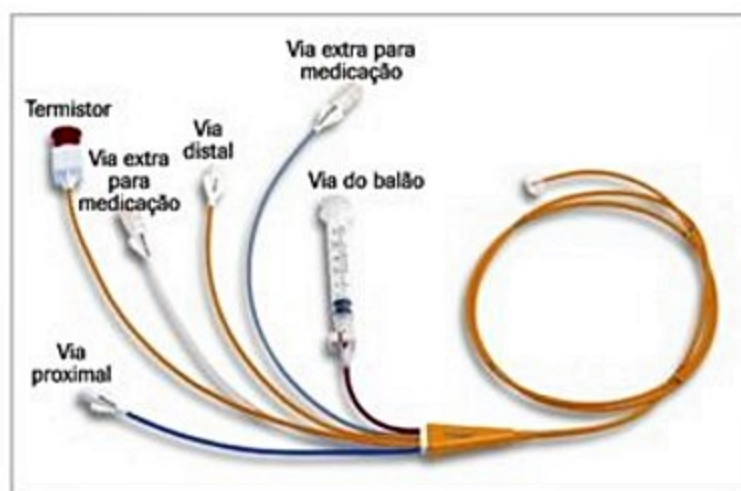
Esta é reflexo da pressão diastólica final do VE na ausência de afecções da valva mitral. Muitos autores consideram tal valor como a medida da pré-carga do VE. No entanto, pré-carga são todos os fatores que contribuem para a tensão da parede ventricular no fim da diástole e a pressão seria apenas um desses fatores[2].

Pelo método de termodiluição, é possível, ainda, a medida do DC. Com os dados obtidos, pode-se calcular o índice cardíaco (IC), as resistências vasculares periférica e pulmonar e os trabalhos dos VD e VE.

O IC é calculado dividindo-se o DC pela superfície corpórea e dá uma ideia melhor da adequação do DC. O aumento de 15% após a expansão volêmica é o padrão-ouro para indicar resposta ao volume.

A coleta de sangue venoso misto (da artéria pulmonar) permite a análise da saturação venosa de oxigênio, que reflete o consumo global de oxigênio, e os cálculos de oferta, consumo e extração de oxigênio.

Não existe nenhuma indicação formal para o uso do CAP, mas as indicações mais frequentes encontradas na literatura estão no Quadro 3[24].

Há várias controvérsias sobre o uso do Swan-Ganz. O uso não acarreta aumento da mortalidade, mas também não

■ **Figura 6.** Cateter de artéria pulmonar.

■ **Quadro 2.** Valores normais das variáveis medidas e calculadas do cateter de artéria pulmonar

Variável	Valor
Pressão atrial direita	0 a 8 mmHg
Pressão ventricular direita	Sistólica: 15 a 25 mmHg Diastólica: 0 a 8 mmHg
Pressão arterial pulmonar	Sistólica: 15 a 25 mmHg Diastólica: 6 a 12 mmHg
Pressão arterial pulmonar ocluída	4 a 12 mmHg
Débito cardíaco	4 a 8 L/min
Índice cardíaco	2,5 a 4,2 L/m²
Resistência vascular pulmonar	20 a 120 dynes/s/cm⁻⁵
Resistência vascular pulmonar indexada	69 a 177 dynes/s/cm⁻⁵/m²
Resistência vascular sistêmica	770 a 1.500 dynes/s/cm⁻⁵
Resistência vascular sistêmica indexada	1.680 a 2.580 dynes/s/cm⁻⁵/m²

Quadro 3. Indicações do uso do cateter de artéria pulmonar

Diagnóstico diferencial dos estados de choque
Monitoração de pacientes com choque
Choque cardiogênico
Choque séptico e disfunção de múltiplos órgãos
Complicações mecânicas de infarto do miocárdio
Monitoração de pacientes de alto risco perioperatório
Diagnóstico e avaliação terapêutica da hipertensão pulmonar
Aspiração de sangue arterial para diagnóstico citológico de embolia gordurosa, embolia de fluido amniótico, linfangite carcinomatosa

há nenhuma forte evidência de que uma estratégia baseada em dados gerados pelo Swan-Ganz traga algum benefício[24].

A passagem do cateter de artéria pulmonar exige experiência do operador e não está isenta de complicações, como arritmia cardíaca na maioria transitória e sem risco para o paciente, ou de complicações associadas à punção venosa, infecção relacionada ao cateter e ruptura da artéria pulmonar. Todas essas complicações ocorrem raramente e a incidência diminui com a experiência da equipe com o equipamento.

Apesar de estudos terem mostrado que a monitorização por CAP não reduz a mortalidade mesmo quando o uso está associado à terapia por metas, esse método continua sendo visto como padrão-ouro, com o qual todos os outros métodos de aferição do DC são comparados[24].

A correta análise dos dados obtidos pelo CAP, incluindo a correta localização, fundamenta o diagnóstico e a terapêutica de pacientes hemodinamicamente instáveis.

Considerações finais

Apesar de as alterações hemodinâmicas no choque envolverem a macro e a microcirculação, é na primeira que a maioria dos métodos de monitorização se baseia. A monitorização da frequência cardíaca, da PA e da saturação de oxigênio comumente utilizadas na UTI fornecem dados inespecíficos e nem mesmo a pressão venosa central (PVC) e a pressão de artéria pulmonar, são capazes de identificar em que ponto exato da curva de Frank-Starling encontram-se as fibras cardíacas na diástole e, portanto, de predizer a resposta hemodinâmica a uma prova de volume[1].

Essas medidas, chamadas estáticas, vêm pouco a pouco sendo substituídas por medidas e marcadores dinâmicos, como variação da pressão de pulso, resposta à elevação passiva das pernas e variação da saturação venosa central de O_2. Na avaliação indireta da microcirculação, o *clearance* do lactato é o melhor marcador disponível.

A abordagem com cateter de artéria pulmonar encontra-se em declínio, oferecendo espaço para modernas tecnologias menos invasivas.

A monitorização hemodinâmica é recomendada toda vez que o exame clínico não for suficiente para estabelecer o diagnóstico do choque. Recomenda-se o ecocardiograma como modalidade inicial de avaliação, por aferir de forma estrutural as alterações que contribuem para a instalação ou a manutenção do quadro de choque.

Entretanto, nenhum monitor hemodinâmico demonstrou, com o uso, redução inequívoca da mortalidade e a utilização de sistemas de monitorização deve considerar o treinamento da equipe para correta interpretação dos dados e adoção de intervenções terapêuticas eficazes.

Referências bibliográficas

1. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, at al. Conference Reports and Expert Panel. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 2014;40:1795-815.
2. Zampieri FG, Nassar AP. Monitoração hemodinâmica. In: Oliveira AR, Taniguchi LU, Park M, Scalabrini Neto A, Velasco IT, editors. Manual da residência de medicina intensiva. 4th ed. Barueri: Manole, 2013.
3. Vincent J-L, Rhodes A, Perel A, Martin GS, Della Rocca G, Vallet B, et al. Clinical review: Update on hemodynamic monitoring-a consensus of 16. Crit Care. 2011; 15(4):229.
4. Montenij LJ, de Waal EEC, Buhre WF. Arterial waveform analysis in anesthesia and critical care. Curr Opin Anaesthesiol. 2011;24(6):6516.
5. Nunes LB, Sales VVT, Mendes PV. Ecocardiograma na UTI In: Oliveira AR, Taniguchi LU, Park M, Scalabrini Neto A, Velasco IT, editors. Manual da residência de medicina intensiva. 3rd ed. Barueri: Manole, 2013.
6. Beaulieu Y. Specific skill set and goals of focused echocardiography for critical care clinicians. Crit Care Med. 2007;35(5 Suppl):S144-9.
7. Feissel M, Michard F, Faller J-P, Teboul JL. The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. Intensive Care Med. 2004;30(9):1834-7.
8. Silvia WO. Monitorização hemodinâmica no paciente crítico. Rev HUPE (Rio de Janeiro). 2013;12(3):57-65.
9. Machado FR, Carvalho RBD, Freitas FGR, Sanches LC, Jackiu M, Mazza BF, et al. Saturação venosa central e mista de oxigênio no choque séptico: existe diferença clinicamente relevante? Rev Bras Ter Intensiva. 2008;20(4):398-404.
10. Maddirala S, Khan A. Optimizing hemodynamic support in septic shock using central and mixed venous oxygen saturation. Crit Care Clin. 2010;26(2):323-33.
11. Rivers EP, Katranji M, Jaehne KA, Brown S, Abou Dagher G, Cannon C, et al. Early interventions in severe sepsis and septic shock: a review of the evidence one decade later. Minerva Anestesiol. 2012;78(6):712-24.
12. Hernandez G, Bruhn A, Castro R, Pedreros C, Rovegno M, Kattan E, et al. Persistent sepsis-induced hypotension without hyperlactatemia: a distinct clinical and physiological profile within the spectrum of septic shock. Crit Care Res Pract. 2012;2012:536852. doi: 10.1155/2012/536852.
13. Nichol A, Bailey M, Egi M, Pettila V, French C, Stachowski E, et al. Dynamic lactate indices as predictors of outcome in critically ill patients. Crit Care. 2011; 15(5):R242.
14. Ospina-Tascón GA, Bautista-Rincón DF, Umaña M, Tafur JD, Gutiérrez A, García AF, et al. Persistently high venous-to-arterial carbono dioxide differences during early resuscitation are associated with poor outcomes in septic shock. Crit Care. 2013;17(6):R294.
15. Dubin A. Microcirculação na unidade de terapia intensiva. Rev bras ter intensiva. 2011;23(3).
16. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. Crit Care Med. 2006;34:1402-7.
17. Biais M, Vidil L, Sarrabay P, Cottenceau V, Revel P, Sztark F. Changes in stroke volume induced by passive leg raising in spontaneously breathing patients: comparison between echocardiography and Vigileo/FloTrac device. Crit Care. 2009 ;13(6):R195.
18. Garcia-Rodriguez C, Pittman J, Cassell CH, Sum-Ping J, El-Moalem H, Young C, et al. Lithium dilution cardiac output measurement: a clinical assessment of central venous and peripheral venous indicator injection. Crit Care Med. 2002; 30(10):2199-204.
19. Cecconi M, Dawson D, Grounds RM, Rhodes A. Lithium dilution cardiac output measurement in the critically ill patient: determination of precision of the technique. Intensive Care Med. 2009;35(3):498-504.
20. Litton E, Morgan M. The PiCCO monitor: a review. Anaesth Intensive Care. 2012;40(3):393-409.
21. Manecke GR. Edwards FloTrac sensor and Vigileo monitor: easy, accurate, reliable cardiac output assessment using the arterial pulse wave. Expert Rev Med Devices. 2005;2(5):523-7.
22. Monge MI, Estella A, Díaz JC, Gil A. Minimally invasive hemodynamic monitoring with esophageal echoDoppler. Med Intensiva. 2008;32(1):33-44.
23. Young BP, Low LL. Noninvasive monitoring cardiac output using partial CO(2) rebreathing. Crit Care Clin. 2010;26(2):383-92.
24. Pinsky MR, Vincent JL. Let us use the pulmonary artery catheter correctly and only when we need it. Crit Care Med. 2005;33(5):1119-22.

Sepse e Inflamação Sistêmica 5

Mario Diego Teles Correia
Marcel Cerqueira César Machado
Fabiano Pinheiro da Silva

SUMÁRIO

Introdução e aspectos históricos

Sepse é uma das síndromes mais antigas e difíceis de se definir na medicina. A palavra deriva do grego (ση ψιζ) e se refere à "decomposição de animal, matéria orgânica ou vegetal na presença de bactérias". Hipócrates a considerava um processo que levava ao apodrecimento da carne e à supuração de feridas. Galeno a considerava um evento importante, necessário à cura de lesões[1]. Com a confirmação da teoria dos germes por Semmelweiss, Pasteur (Figuras 1 e 2) e outros, a sepse foi redefinida como uma infecção sistêmica, descrita à época como "envenenamento do sangue", e considerada como resultado da invasão de um hospedeiro por organismos patogênicos que, desta forma, se1 espalhavam para a corrente sanguínea. Entretanto, com o advento dos antibióticos, a teoria germinal não explicava completamente a patogênese da sepse e, principalmente, o porquê de muitos pacientes com sepse morrerem, apesar da erradicação do patógeno responsável pela infecção.

A elevada mortalidade decorrente da sepse foi, durante a década de 1980, atribuída à ativação explosiva e desgovernada de mecanismos pró-inflamatórios. Componentes da bactéria, desta forma, levariam ao descontrole da

Figura 1. Dr. Ignaz Philipp Semmelweiss (1818-1865).

■ **Figura 2.** Louis Pasteur (1822-1895).

resposta imune e os efeitos deletérios decorrentes acabariam sobrepujando os efeitos benéficos, levando, não raro, o indivíduo à morte. Diversas estratégias foram investigadas no intuito de controlar essa hiperatividade inflamatória, algumas delas, chegando à fase de ensaio clínico. Em decorrência dos resultados negativos, após longo período, esse conceito começou a ser repensado. Na metade da década de 1990 foi proposta a hipótese de que uma resposta anti-inflamatória maciça, compensatória, teria papel importante na patogênese desta doença e poderia explicar o insucesso, decorrente do uso de agentes que inibiam a resposta inflamatória[2]. Nesse caso, tais terapêuticas agravariam ainda mais essa resposta anti-inflamatória compensatória e os pacientes acabariam morrendo, na verdade, devido à imunossupressão grave.

É na metade da década de 1990, que se começa a encontrar na literatura o papel que teria uma eventual resposta anti-inflamatória, nomeada de CARS (*compensatory anti-inflammatory response syndrome*), em sepse. Esta resposta antagônica, deflagrada pela resposta pró-inflamatória inicial, seria uma explicação para a ineficácia dos agentes até então testados, assim como uma nova via para a compreensão da doença. Muitos pacientes morreriam, portanto, na preponderância de uma resposta imune anti-inflamatória ou, ainda, anérgicos. Atribui-se a CARS deficiências características do sistema imune, pouco compreendidas e encontradas com frequência em pacientes sépticos, como apresentação antigênica ineficaz, hiporresponsividade de linfócitos T, anergia, proliferação diminuída de células Th1 e presença aumentada de células apoptóticas, principalmente linfócitos e células epiteliais intestinais. Lesão orgânica, decorrente de morte por apoptose, e a imunossupressão secundária à perda de linfócitos, podem contribuir para infecções secundárias. Além disso, fagocitose de células apoptóticas por macrófagos pode estimular a produção de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10 cujos níveis, inclusive, são preditores de mortalidade. De acordo com estas observações, uma reversão da resposta Th2 associava-se à sobrevida de pacientes sépticos em determinados estudos[3].

Alguns autores enfatizam que uma resposta anti-inflamatória pode, ainda, ocorrer não como uma resposta contrarreguladora, mas antes mesmo ou independentemente desta, inclusive antes do desenvolvimento de uma infecção. Sendo assim, essa resposta poderia ser fator predisponente a um quadro de sepse, justificando a maior incidência de infecção, por exemplo, em pacientes politraumatizados.

Esse conceito de respostas contrarregulatórias em desarmonia vem se solidificando com o decorrer dos anos, e é extremamente atual. Há um reconhecimento crescente de que um largo número de pacientes não apresenta resposta pró-inflamatória exagerada, apresentando, por outro lado, anergia e imunossupressão. Entretanto, a intensidade com a qual, seja a resposta pró-inflamatória, seja a anti-inflamatória, se manifestam é imensamente variável e condicionado a diversos fatores, como faixa etária, antecedentes mórbidos e doenças coexistentes, sendo aspecto de difícil transposição para estudos experimentais em modelos animais, o que contribui bastante para a lentidão na evolução da compreensão dessa doença.

O conceito atual é de que a sepse é uma doença heterogênea. Como acomete indivíduos de diferentes faixas etárias e com antecedentes mórbidos diversos, acredita-se que grupos de pacientes semelhantes tendem a desenvolver uma resposta imune, pró- ou anti-inflamatória, característica. Indivíduos jovens e previamente saudáveis tenderiam à resposta pró-inflamatória descontrolada, enquanto pacientes idosos e com doenças associadas evoluiriam rapidamente para um estado de imunodepressão e anergia. Existiria, ainda, um amplo espectro de apresentações dentro do qual essa doença poderia se manifestar, entre esses dois extremos. Sepse, dessa forma, é uma doença complexa, tanto com relação à diversidade populacional na qual pode se manifestar, quanto temporalmente, ao longo do seu curso em um mesmo indivíduo.

O mecanismo exato pelo qual os pacientes morrem, apesar de tudo, continua desconhecido. Necropsias realizadas em pacientes sépticos, pouco após a morte, não evidenciaram lesões que justifiquem a morte ou que não poderiam ter sido contornadas por tratamento de suporte[4]. A realidade, na maioria das vezes, é que o paciente acaba morrendo inesperadamente por colapso cardiovascular ou choque refratário. Ou ainda, quando os médicos decidem interromper a progressão dos esforços, habitualmente após longo período de internação em unidade de terapia intensiva (UTI), quando o indivíduo já se encontra em insuficiência de múltiplos órgãos, sem expectativas de melhora ou qualidade de vida[5].

Além da complexidade e da multiplicidade de mecanismos que interagem na patogênese de um episódio de sepse, outros fatores colaboraram para a dificuldade de se compreender e dissecar os eventos envolvidos na evolução desta doença. Entre eles, teve particular efeito negativo o uso insistente de modelos animais inadequados

para o estudo do assunto em questão. Ensaios clínicos com drogas anti-inflamatórias e anticorpos monoclonais, visando ao controle de pressuposta hiperatividade imune foram iniciados devido aos resultados animadores obtidos na época em diversos experimentos com animais. Apesar desses estudos terem sido realizados com modelos que confirmaram, posteriormente, a semelhança com os achados clínicos e fisiopatológicos encontrados em humanos, notadamente os modelos animais de peritonite, grande parte desses experimentos utilizarou modelos de injeção endovenosa de bactérias ou fragmentos bacterianos. Estes últimos modelos, por sua vez, levaram a resultados enganosos, atrasando o progresso na compreensão dessa doença.

Ainda no que se refere a modelos animais, a partir do final da década de 1980, um impressionante avanço na elucidação da função e dos mecanismos de ação de inúmeras proteínas foi possível, graças à obtenção de organismos geneticamente modificados. Indiscutivelmente, o desenvolvimento das técnicas de transgênese, *knock-out* e, posteriormente, *knock-in*, vêm possibilitando enorme avanço no campo da imunologia. Graças a isso, muito do que vem sendo elucidado, em relação à pesquisa básica, tem sido transportado à pesquisa clínica, no intuito de se avançar na compreensão e, por fim, no tratamento tanto da sepse quanto das mais variadas doenças.

Sepse permanece um terreno no qual impera o desconhecimento no que se refere à fisiopatologia e ao tratamento. A passos tímidos, entretanto, o conhecimento avança[6]. Muito disso se deve, também, à compreensão de mecanismos pelos quais as bactérias são capazes de evadir do sistema imune, assim como à melhor caracterização de diversas facetas desta doença, tais como os binômios inflamação-coagulação[7] e necrose-apoptose[8].

Os mecanismos que desencadeiam uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) levam à alta mortalidade e correspondem à importante causa de óbito, tanto hospitalar quanto nas UTI[9]. Sepse é o nome atribuído a esta resposta quando decorrente de processo infeccioso. É uma doença pouco compreendida e o manejo dos fenômenos imunológicos subjacentes, visando ao seu tratamento, ainda faz parte da medicina experimental[10]. Este capítulo discorrerá sobre os diversos aspectos dessa síndrome, aprofundando principalmente, em sepse, devido à complexidade, gravidade e prevalência dessa doença.

Definições

Estabelecer uma definição para a sepse é uma tarefa árdua devido à falta de uma descrição fisiopatológica ligando causa ao efeito e à ativação de respostas imunes do doente, o que dificulta a compreensão de como a doença progride em cada indivíduo, causando ao mesmo tempo disfunção multiorgânica. A doença progride em um *continuum* bem conhecido (Figura 3).

As definições quantos aos conceitos de SIRS, sepse, sepse grave e choque séptico foram inicialmente definidas mediante uma reunião de especialistas no tema, organizada em 1991 pelo American College of Chest Physicians e pela Society of Crit Care Med[11], no intuito de padronizar a nomenclatura, até então confusa. Em 2001, durante a International Sepsis Definitions Conference, estas definições foram reavaliadas. As seguintes definições são válidas atualmente:

Infecção: fenômeno microbiano caracterizado por resposta inflamatória à presença de microrganismos ou à invasão de tecidos do hospedeiro, normalmente estéreis, por estes agentes.

Bacteremia: presença de bactérias viáveis no sangue.

SIRS: é uma síndrome inflamatória sistêmica, deflagrada por infecção ou por diversos outros insultos, como pancreatite, isquemia, queimaduras, cirurgias, traumas, transfusões sanguíneas, anafilaxia ou distúrbios autoimunes. É definida pela presença de duas ou mais das seguintes variáveis:

- Temperatura > 38 °C ou < 36 °C.
- Frequência cardíaca de mais de 90 bpm.
- Frequência respiratória > 20 incursões por minuto ou pressão arterial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) < 32 mmHg.
- Contagem de células brancas > 12.000/µL ou < 4.000/µL ou > 10% de bastões.

Na prática, a definição clínica e fisiopatológica pode levar a confundi-la com um processo infeccioso incipiente de forma que, sempre que a SIRS estiver presente, deve-se buscar ou atentar-se para um possível foco infeccioso.

SIRS | Sepse | Sepse grave | Choque séptico

Insulto não específico com ≥ 2 dos seguintes
- Temperatura ≥ 38°C ou ≤ 36°C
- FC ≥ bpm
- FR ≥ irpm
- Leucócitos ≥ 12.000/mm³ ≤ 4000/mm³ ou > 10% bastões

SIRS com um processo infeccioso confirmado ou presumido. Mortalidade 10-15%

Sepse com falência orgânica Hipotensão refratária Mortalidade 17-30%

Choque séptico Sepse grave + hipotensão (< 90 mmHg) (apesar de fluidos e drogas vasoativas) Mortalidade 40-70%

Figura 3. Sepse: fases de evolução da doença.

- Sepse: é definida pela presença provável (documentada ou suspeita) de infecção associada a manifestações sistêmicas de infecção[12-14]. É "uma condição ameaçadora à vida que surge quando a resposta do corpo à infecção lesa seus próprios tecidos e órgãos"[15].
- Sepse grave: é definida como sepse associada à disfunção orgânica ou hipoperfusão tecidual induzidas pelo processo infeccioso e não explicadas por outras causas.
- Choque séptico: é definido como sepse grave com hipotensão persistente (PAM < 65 mmHg) apesar de uma prova volêmica (20 mL/kg de peso infundido em 30 a 60 minutos) em um paciente com sepse, na ausência de outras causas para hipotensão[12,13]. Geralmente tem as características de choque distributivo, em que se observa queda da resistência vascular sistêmica, geralmente associada ao aumento do débito cardíaco.
- Síndrome de disfunção orgânica múltipla: progressiva disfunção orgânica na qual a homeostase não pode ser mantida sem intervenção. Geralmente envolve dois ou mais órgãos ou sistemas.

Dado que os critérios de SIRS para definir sepse são controversos, muitos consideram que a sepse é melhor definida pela "resposta sistêmica à infecção com a presença de algum grau de disfunção orgânica". Um grande estudo recente desafia o conceito tradicional de que a sensibilidade dos critérios de SIRS no diagnóstico de sepse grave é suficientemente alta. Pelo contrário, mostra que mesmo com esses critérios pode-se chegar a perder o diagnóstico em 1 de cada 8 pacientes na UTI com sepse grave[16].

Fisiopatologia

Sepse grave representa uma resposta imune descontrolada (SIRS) secundária à exposição a diferentes tipos de microrganismos e produtos microbianos. Bacilos Gram-negativos (principalmente *Escherichia coli, Klebsiella* spp. e *Pseudomonas aeruginosa*) e cocos Gram-positivos (principalmente *Staphylococci*) são patógenos mais comumente associados com o desenvolvimento da síndrome. Fungos, principalmente *Candida albicans,* representam cerca de 17% de todos os casos de sepse grave[9].

O sistema imune inato descreve uma rede de células imunes e seus receptores de superfície designados a reconhecer e reagir tanto a patógenos quanto a tecidos lesados. Quando qualquer um deses elementos encontra certos linfócitos ou monócitos, ligam-se a receptores preexistentes e causam a ativação de linfócitos, são ingeridos e então apresentados a receptores de superfície celular para ativar monócitos. A expansão e a ativação de muitas linhagens de células imunes, como polimorfonucleares (PMN) e linfócitos B estimulados pelas citocinas inflamatórias, então prossegue.

A fisiopatologia da sepse bacteriana é iniciada por componentes externos da membrana de organismos Gram-negativos (lipopolissacarídeos, lipídio A, flagelina e peptidoglicano), organismos Gram-positivos (ácido teicoico, ácido lipoteicoico e peptidoglicano) e fungos (proteína manana). Estes componentes da membrana externa e produtos de destruição tecidual são capazes de se ligar a receptores CD14, uma proteína ancorada no folheto externo da superfície dos monócitos. Componentes de microrganismos também interagem com correceptores chamados *toll-like receptors* (TLR), que mostram um grau de especificidade a micróbios patogênicos e produtos teciduais (p. ex., TLR2 para ácido teicoico e lipoteicoico ou TLR4 para lipopolissacáride)[17,18] (Figura 4).

A ligação de TLR ativa vias de sinalização intracelular que disparam fatores de transcrição, como o fator-κB nuclear, que controla a expressão de genes de resposta imune, resultando na liberação de citocinas (Figura 5). O aparecimento de uma "tempestade de citocinas" se expande além do microambiente local res-

Gram-negativo
Lipopolissacarídeo (TLR4)
Peptidoglicano (TLR2)
Flagelina (TLR5)
DNA bacteriano (TLR9)
Gram-positivo
Ácido teicoico (TLR2)
Ácido lipoteicoico (TLR2)
Peptidoglicana (TLR2)
DNA bacteriano (TLR9)
Fungo
Manana (TLR4)
Betaglucana (dectina-1, TLR2)
Célula hospedeira
Resposta inata imune
Resposta desbalanceada
Resposta inflamatória imune
Patologia mediada por citocinas
Ativação da coagulação
Ativação do complemento
Destruição efetiva do patógeno
Morte precoce com disfunção orgânica aguda
Imunossupressão
Inibição da sinalização de TLR
Apoptose de células imunes
Persistência do patógeno e superinfecção
Mortalidade tardia

Figura 4. Patogênese da sepse e progressão desde a destruição definitiva do patógeno até a persistência do patógeno com superinfecção.

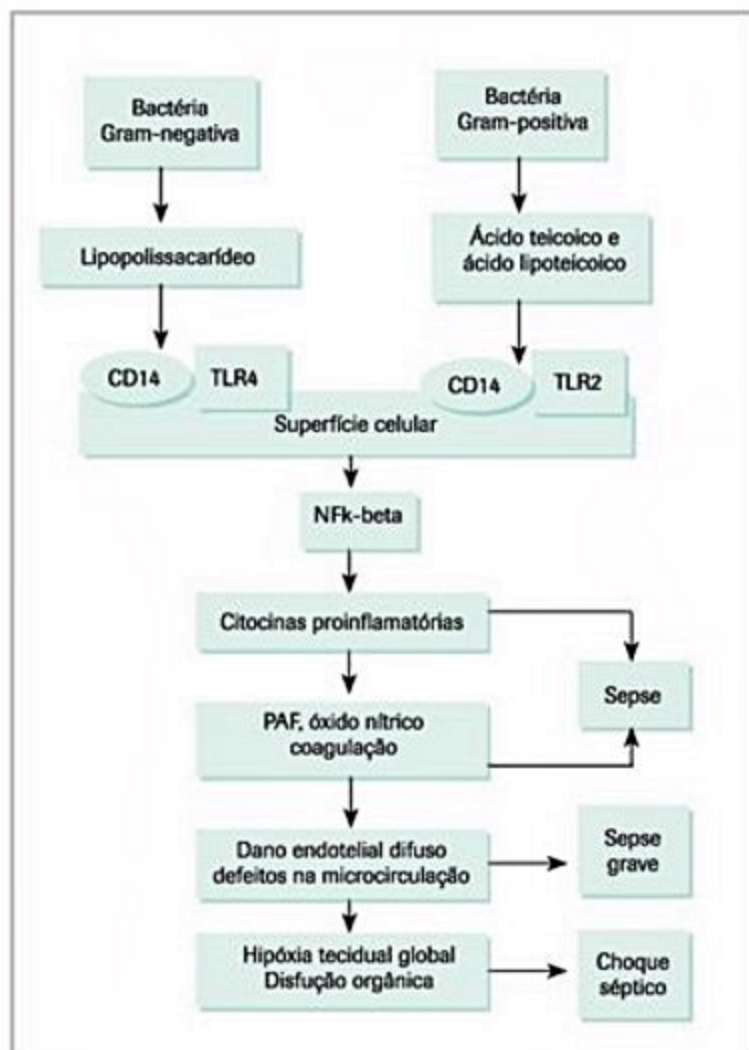



Figura 5. Patogênese da sepse bacteriana.

Figura 6. Interações moleculares na sepse e na lesão orgânica.

trito e se espalha pela circulação sistêmica (como através de bacteremia)[19]. Células imunes secretam citocinas com propriedades inflamatórias (TNF-alfa, IL-1, IL-2 e IL-6) e leucócitos ativados, promovem adesão endotelial e induzem ao dano endotelial (Figura 6). Este dano endotelial, por sua vez, leva à expressão de fator tecidual e à ativação de uma cascata de coagulação dependente de fator tecidual, com subsequente formação de trombina, de forma que microagregados de fibrina, plaquetas, neutrófilos e células vermelhas dificultam o fluxo vascular capilar, desta maneira, diminuindo a oferta de oxigênio e nutrientes[20].

Citocinas inflamatórias do processo inicial aumentam a expressão de sintase de óxido nítrico (ON) induzível nas células endoteliais, e aumentam a síntese do potente vasodilatador ON levando à queda na resistência vascular sistêmica característica do choque séptico. Citocinas e outros mediadores inflamatórios induzem o *gap* entre as células endoteliais ao desmontar as junções intercelulares e alterar a estrutura do citoesqueleto ou diretamente danificando a monocamada celular. A criação desses *gaps* pode resultar em vazamento microvascular e edema tecidual, característicos da sepse[21].

A IL-6 altera a síntese de proteínas hepáticas, gerando proteínas de fase aguda e promovendo anemia. A resposta de fase aguda também resulta em *down-regulation* da produção de albumina e proteínas anticoagulantes, como proteína C[22].

A disfunção microvascular tem papel chave no desenvolvimento da falência orgânica em pacientes com sepse grave[23]. Como o resultado de um ciclo vicioso de inflamação e coagulação, insuficiência cardiovascular (devido ao efeito miocárdio depressor do fator de necrose tumoral alfa, vasodilatação e vazamento capilar) e a falência de múltiplos órgãos acaba ocorrendo, frequentemente o indivíduo morre[22].

A produção de citocinas anti-inflamatórias (IL4-4 e IL-10) durante SIRS resulta na expressão de CARS, que é considerada uma resposta compensatória do sistema imune na tentativa de reduzir as respostas imunes inflamatórias sistêmicas responsáveis pelo dano tecidual e disfunção orgânica[24]. Essa resposta anti-inflamatória indica que a sepse pode estar associada ao estado de imunossupressão que pode durar por longos períodos (semanas, meses ou anos) após o acometimento inicial da SIRS[25].

Em muitos casos de sepse, o sistema imune falha em erradicar os patógenos infecciosos e começa uma fase prolongada de imunossupressão induzida pela sepse, caracterizada pela falha na erradicação da infecção primária e o desenvolvimento de infecções nosocomiais secundárias. Esta imunossupressão é mediada por múltiplos mecanismos, incluindo apoptose massiva de linfócitos[10].

Em resumo, sepse é uma condição excessivamente complexa. A exposição de macrófagos humanos a antígenos bacterianos tem demonstrado significativa mudança na expressão de mais de 950 genes[26]. Estes incluem genes para citocinas pró e anti-inflamatórias, quimiocinas, moléculas de adesão, fatores de transcrição, enzimas, fatores de coagulação, proteínas de estresse e moléculas antiapoptóticas.

Esses produtos gênicos alteram a função de cada célula e tecido do corpo. Além disso esses mediadores interagem em alças de *feedback* positivos e negativos e resultam em modificações epigenéticas que acabam alterando a expressão desta rede de mediadores[27]. Como dito anteriormente, acredita-se que uma fase precoce da sepse resulta de uma produção descontrolada de mediadores pró-inflamatórios chamada "tempestade de citocinas"[28]. Entretanto, dados recentes sugerem que, tanto uma resposta pró-inflamatória quanto anti-inflamatória ocorre concomitantemente em pacientes com sepse[29,30]. Em geral, seguindo um curso variável de tempo, os pacientes transitam de uma forma predominantemente pró-inflamatória para um estado imunossupressivo anti-inflamatório[31].

O mecanismo patogenético e as mudanças fisiológicas associadas à sepse são demasiadamente complexos para o entendimento deste tópico que evolui rapidamente[31]. As maiores mudanças fisiopatológicas nos pacientes com sepse grave e choque séptico incluem o choque vasoplégico (choque distributivo), disfunção miocárdica, alteração de fluxo microvascular, ativação da coagulação e dano endotelial difuso[21]. Essas mudanças fisiopatológicas têm um papel central no manejo precoce de pacientes com sepse. A lesão endotelial difusa resulta em "vazamento" microvascular com edemas de órgãos e tecidos, hipotensão e choque. A permeabilidade capilar aumentada é causada pela perda do glicocálice endotelial e desenvolvimento de espaços entre as células endoteliais (vazamento paracelular). O choque vasoplégico, devido à falha da musculatura vascular lisa em se contrair, resulta em dilatação arterial e venosa[32,33]. Acredita-se que o choque vasoplégico se deva ao aumento da expressão da sintetase de ON induzível com aumento da produção de ON e ativação de canais de KATP, resultando na hiperpolarização da membrana da célula muscular, aumento da produção de peptídeos natriuréticos (que agem sinergicamente com o ON) e uma deficiência relativa de vasopressina[33]. Venodilatação aumenta o tamanho do volume sanguíneo não estressado, diminuindo o retorno venoso, componente importante do déficit de volume intravascular, além das perdas por *leak* vascular.

Fatores de risco

A população em risco de desenvolver sepse é enorme. Há muitos fatores de risco bem conhecidos para infecções que mais comumente precipitam sepse grave e choque séptico, incluindo doenças crônicas (p. ex., síndrome da imunodeficiência adquirida [aids], doença pulmonar obstrutiva crônica [DPOC] e câncer) e o uso de agentes imunossupressores, além de fatores como idade, sexo e raça[34].

Entre os pacientes com sepse, no entanto, fatores de risco para disfunção orgânica são bem menos estudados, mas provavelmente relacionados tanto ao organismo causador da infecção quanto ao perfil genético do paciente, estado de saúde e comorbidades prévias, além do momento de início do tratamento[35]. Idade, sexo e raça ou grupo étnico, todos influenciam a incidência de sepse grave, que é maior nos extremos de idade, no sexo masculino e em negros[34,36].

Epidemiologia

Incidência

Sepse é um dos principais motivos para a admissão em UTI ao redor do mundo e a incidência vem aumentando nas últimas décadas[37-39]. Essa incidência atinge por volta de 40% para sepse e 30% para sepse grave[40]. Acredita-se que esse aumento venha como consequência do envelhecimento populacional, imunossupressão e infecções multirresistentes[41-44]. É provável, também, ser devida à detecção em fases mais precoces devido a campanhas educacionais e de conscientização agressivas, sendo esta hipótese não provada.

Idade, sexo e raça ou grupo étnico, como dito anteriormente, influenciam a incidência de sepse grave, que é maior nos extremos de idade, no sexo masculino e em negros[34,36]. A incidência é também maior durante o inverno, provavelmente devido ao aumento na prevalência de infecções respiratórias[45]. Pacientes com mais de 65 anos representam 60 a 85% de todos os episódios de sepse grave, taxa essa que, com o envelhecimento da população tende a aumentar no futuro[34,39,41].

Nos Estados Unidos, quase 3% dos pacientes admitidos no hospital têm sepse, metade destes são tratados em ambiente de terapia intensiva, computando aproximadamente 10% de todas as admissões em UTI[34]. Estudos em países desenvolvidos mostram taxas semelhantes[46].

No Brasil, a mortalidade por sepse é bem maior que em países desenvolvidos[47]. Um estudo brasileiro recente, utilizando base de dados do Sistema de Informações de Mortalidade (SIM), mostra que aproximadamente 13% da mortalidade dos brasileiros está relacionada à sepse e, de maneira semelhante ao mundo, vem aumentando. O estudo revela ainda, que as taxas de mortalidade são maiores entre crianças e idosos, e que os homens apresentam maiores taxas de mortalidade que as mulheres[48]. Outro estudo evidencia que, no Brasil, a sepse é um dos principais geradores de custos, tanto no setor público quanto privado, chegando a representar entre 30 a 35% dos gastos globais com a área de saúde[49]. Algumas análises realizadas em hospitais brasileiros, mostram que ser tratado em hospital público está associado à maior mortalidade do que ser tratado em instituição privada, mesmo pacientes com gravidade semelhante[50].

Patógenos e sítios de infecção

Na últimas décadas, a incidência de infecções por Gram-positivos aparentemente sobrepujou as infecções por Gram-negativos[39]. Entretanto, um estudo mais recente envolvendo 14 mil pacientes críticos em 75 países iso-

lou bactérias Gram-negativas em 62% dos pacientes com sepse grave com cultura positiva, bactérias Gram-positivas em 47%, e fungos em 19%[9].

Os tipos de infecção mais comuns são:

- Pulmão 50%.
- Abdome e pelve 50%.
- Bacteremia primária 15%.
- Urossepse 10%.
- Acesso vascular 5%.

Gravidade

A gravidade da doença parece estar aumentando[51]. Em uma análise retrospectiva, a proporção de pacientes com sepse que tinha pelo menos uma disfunção orgânica (sepse grave) aumentou de 26 para 44% em uma década[37,52]. As manifestações de disfunção orgânica grave mais comuns foram SARA, IRA e CIVD[53]. Já está bem definido que quanto maior a quantidade de disfunções orgânicas, maior a mortalidade. Na Tabela 1, pode ser visto o SOFA (*sequential organ failure assessment*), um dos escores mais utilizados para avaliação sequencial de doentes sépticos. A Figura 7 demonstra claramente como existe uma relação direta entre o número de disfunções orgânicas e a mortalidade do doente.

Mortalidade

Vários estudos vêm demonstrando queda nas taxas de mortalidade, mas ainda colocando a sepse grave como 3ª maior causa de morte nos Estados Unidos, depois de doenças cardiovasculares e câncer[51,54-56]. Um estudo publicado em 2014, com 101.064 pacientes com sepse grave e choque séptico em 171 UTI na Oceania mostrou redução de 50% (de 35 para 18%) na mortalidade intra-hospitalar entre 2000 e 2012. Esta tendência se manteve mesmo após a análise multivariada (incluindo comorbidades, gravidade da doença, idade e aumento na incidência de sepse ao longo do tempo). Isso sugere que a redução na mortalidade observada neste estudo era menos provável de ser devido ao aumento na detecção precoce da sepse e possivelmente devido à melhora nas estratégias terapêuticas contra a sepse[41].

Já está bem definido que o risco de morte, como também de um novo episódio de sepse e readmissões, aumenta após a alta do hospital. A maioria das mortes ocorre dentro de 6 meses, mas o risco persiste alto no primeiro ano, inclusive podendo persistir o risco razoavelmente maior por até 5 anos após a internação por sepse[57]. Os indivíduos que sobrevivem têm maior chance de precisar de internação, tanto para cuidados agudos, quanto crônicos e também acabam tendo, por vezes, queda importante na qualidade de vida[58-60].

Manifestações clínicas e complicações

Sinais e sintomas gerais

As manifestações clínicas da sepse são altamente variáveis, dependendo do sítio de infecção inicial, o patógeno causador, o padrão de disfunção orgânica, o estado de saúde basal do paciente e a demora para se instituir o tratamento. A sepse começa a se manifestar, classicamente, por meio de sinais e sintomas inespecíficos, tais

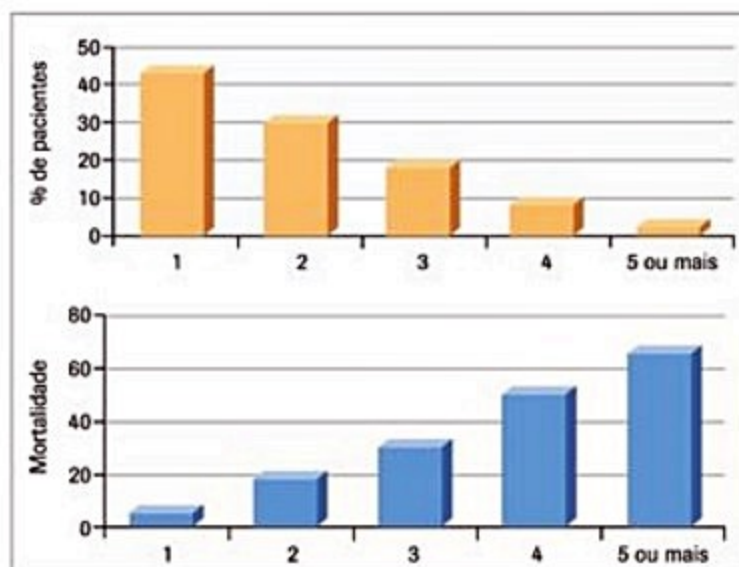



Figura 7. Frequência de falências orgânicas na admissão e a mortalidade correspondente. Pacientes sem disfunção orgânica na admissão tinham taxas de mortalidade de 6%, enquanto aqueles com 4 ou mais, tinham mortalidade de 65%.
Adaptada de Vincent et al. (SOAP study).

Tabela 1. Avaliação sequencial da função orgânica (*sequential organ failure assessment* - SOFA *score*)

Medindo a disfunção orgânica					
Sistema orgânico avaliado	0	1	2	3	4
Cardiovascular: FCAP*	≤ 10	10,1-15	15,1-20	20,1-30	> 30
Respiratório: relação PO_2/FiO_2**	> 300	226-300	151-225	76-150	≤ 75
Renal: creatinina sérica (mg/dL)	≤ 1,1	1,2-2,2	2,3-3,9	5-5,6	> 5,7
Neurológico: escala de coma de Glasgow***	15	13-14	10-12	7-9	≤ 6
Hepático: bilirrubinas séricas (mg/dL)	≤ 1,2	1,3-3,5	3,6-7	7-14	> 14
Hematológico: contagem de plaquetas	> 120	81-120	51-80	21-50	≤ 20

* FCAP = FCx(PVC/PAM); FC: frequência cardíaca; PVC: pressão venosa central; PAM: pressão arterial média. ** Independente do modo de ventilação e do valor de PEEP.
*** Na ausência de sedação indicar o melhor estimado.

como febre ou leucocitose. Os sinais e parâmetros laboratoriais mais evidentes, em geral, são tardios e muitas vezes já associados a disfunções orgânicas e alta mortalidade. Uma resposta inflamatória intensa, assim como sabotagem bacteriana do sistema imune e de outras células eucarióticas[61], são a base sobre a qual se manifestam, nos mais variados órgãos e tecidos, as alterações decorrentes dessa doença. Dado que tanto infecção, quanto disfunção orgânica podem ter manifestações súbitas, é importante estar atento para alguns sinais de alerta:

Cardiovascular

- Taquicardia.
- Hipotensão.
- Contratilidade diminuída.
- Vasodilatação.

Respiratória

- Taquipneia.
- Queda na relação PaO_2/FiO_2.
- SARA.

Hematológica

- Trombocitopenia.
- Aumento do TP/TTPa.
- Aumento do D-dímero.

Neurológica

- Confusão.
- Agitação.
- Alteração da consciência.
- Neuropatia.
- Miopia.
- Edema cerebral.

Renal

- Oligúria.
- Aumento da creatinina.

Hepática

- Aumento de transaminases.
- Queda na albumina.

Metabólico/endócrino

- Acidose com AG elevado.
- Aumento do lactato.
- Insuficiência adrenal relativa.
- Hiperglicemia/hipoglicemia.
- Hipofosfatemia.

Sistema nervoso

Entre as manifestações clínicas, observadas em pacientes sépticos, as disfunções neurológicas são, talvez, as de fisiopatologia mais obscura e pobremente explorada. A quebra da barreira hematoencefálica, durante um processo infeccioso, altera a interação do cérebro com o sistema imune, iniciando, assim, a gênese de uma série de sinais e sintomas. Observações recentes têm deixado claro que a sepse leva à inflamação cerebral de grande magnitude e à apoptose de neurônios, cujo significado clínico permanece indefinido. Dano ao sistema nervoso autonômico, assim como desregulação do sistema neuroendócrino, ademais, parecem, participar igualmente da gama de fatores que contribuem para as disfunções orgânicas, detectadas nessa doença[62].

Essa disfunção cerebral difusa frequentemente está presente na sepse e pode acontecer, inclusive, antes de outros sinais de falência orgânica. É mais bem definida como "encefalopatia associada à sepse" (SAE) para ressaltar a ausência de infecção direta do sistema nervoso central[63].

A prevalência de encefalopatia relacionada à sepse, varia de 9 a 71%, dependendo de como for definida e diagnosticada. A gravidade parece se correlacionar positivamente com escores de gravidade, frequentemente utilizados em terapia intensiva, tais como o APACHE II, assim como com a morbidade, sequelas cognitivas de longo prazo e mortalidade desses indivíduos[64,65].

A fisiopatologia desse tipo de encefalopatia é complexa, resultando tanto de processos inflamatórios quanto não inflamatórios, os quais podem induzir alterações significativas em áreas vulneráveis do cérebro. Mecanismos importantes incluem ativação microglial excessiva, perfusão cerebral prejudicada, alteração na barreira hematoencefálica e neurotransmissão alterada. Insultos sistêmicos, como inflamação prolongada, hipoxemia grave e hiperglicemia persistente podem agravar essa disfunção ou lesão cerebral[66]. Estudos experimentais têm mostrado que a disfunção microcirculatória, resultado da ativação endotelial, seria o passo inicial na patogênese desse quadro[67].

Clinicamente, tais alterações se manifestam por meio de amplo espectro, que vai desde sonolência e confusão mental até o coma. Sinais focais, entretanto, são manifestações raras de encefalopatia séptica. Além disso, foi observada disfunção autonômica em modelos animais de sepse e em pacientes sépticos, analisando a variabilidade da frequência cardíaca[68,69].

O diagnóstico de disfunção cerebral na sepse se baseia no exame neurológico e em exames complementares, como eletroencefalograma (EEG) e neuroimagem. A realização de ressonância cerebral magnética deve ser considerada quando a disfunção neurológica persiste, mesmo após o controle da sepse e outros fatores associados terem sido descartados[62].

Sistema cardiovascular

A disfunção cardíaca com colapso hemodinâmico é um fenômeno frequente. A depressão da função cardíaca, em particular, é evidenciada na maioria dos pacientes e retorna ao normal, usualmente, entre 7 e 10 dias, no grupo que sobrevive à doença. Tal disfunção miocárdica não parece ser decorrente de hipoperfusão, mas a fatores séricos cardiomiodepressores, entre os quais, TNF-alfa, IL-1-beta e NO, sendo os candidatos mais estudados. A fisiopatologia dessa disfunção é complexa e envolve ainda um

conjunto de fatores sistêmicos (hemodinâmicos) e alterações genéticas, moleculares, metabólicas e estruturais[70].

Pacientes com sepse grave, adequadamente ressuscitados apresentam-se hiperdinâmicos com a periferia aquecida, baixa resistência vascular sistêmica e alto débito cardíaco. Entretanto, apesar do aumento do débito cardíaco e do volume sistólico normal, muitos pacientes apresentam disfunção miocárdica intrínseca com baixa fração de ejeção. A cardiomiopatia séptica se caracteriza por disfunção contrátil biventricular com consequente redução da fração de ejeção e do índice de trabalho do ventrículo esquerdo (VE)[71].

Estudos iniciais avaliando a função cardíaca na sepse focavam na função sistólica do VE. Entretanto, a disfunção diastólica é um achado frequente, tanto em sepse grave, como em choque séptico. Um enchimento diastólico adequado durante a diástole é componente crucial para efetiva função ventricular de bomba. Disfunção diastólica se refere à presença de distensibilidade, enchimento ou relaxamento diastólico anormal do VE, independentemente de fração de ejeção desta câmara. Diferentemente da disfunção sistólica, parece ser um importante marcador prognóstico em pacientes com sepse. Vale ressaltar, ainda, que a disfunção diastólica parece ser mais comum que a disfunção sistólica, estando a primeira presente em 21% dos pacientes e, de maneira combinada, em 16% deles[72,73]. Isso é importante, já que o manejo de pacientes sépticos com disfunção diastólica difere daquele dos pacientes com disfunção sistólica ou combinada de VE. A mortalidade também parece ser mais alta em pacientes sépticos com disfunção diastólica[71].

Não é claro o porquê de alguns pacientes desenvolverem disfunção sistólica do VE enquanto outros desenvolvem disfunção diastólica. Entretanto, idade mais avançada, diabete, hipertensão e obesidade aumentam a probabilidade de disfunção diastólica de VE[74]. Além disso, ressuscitação hídrica agressiva pode levar à edema miocárdico, aumentando o risco de disfunção diastólica[75].

A diminuição da resistência vascular periférica em sepse leva à diminuição da pós-carga do VE. Entretanto, a pós-carga do ventrículo direito (VD) está frequentemente elevada, devido ao aumento da resistência vascular pulmonar por lesão pulmonar aguda. Um certo número de estudos tem evidenciado, ademais, indícios de disfunção sistólica de VD em sepse, caracterizada por dilatação e diminuição na fração de ejeção do VD. Cabe citar que relatos de disfunção diastólica do VD em sepse também podem ser encontrados na literatura[76].

Embora a disfunção miocárdica possa contribuir para a hipotensão, quando ela é refratária, a causa mais comum é a baixa resistência vascular (vasoplegia) e a morte é resultado do choque refratário ou da falência de múltiplos órgãos em vez da disfunção cardíaca *per se*[77].

Sistema respiratório

Os sintomas respiratórios são facilmente identificados, manifestados principalmente como taquipneia e hipoxemia. O paciente em sepse grave, em geral, hiperventila, podendo apresentar alcalose respiratória como uma das manifestações mais precoces dessa doença. *Shunt* pulmonar é um fenômeno frequente. O volume do espaço morto aumenta e a complacência pulmonar diminui, levando ao aumento do trabalho respiratório, com necessidade frequente de suporte ventilatório[78].

O pulmão pode ser um dos alvos da resposta inflamatória sistêmica massiva iniciadas em outros órgãos. A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) pode resultar de dano pulmonar direto, como pneumonia, ou indireto (extrapulmonar), no caso de sepse grave e choque séptico[79]. Em um estudo em 78 UTI em 10 países europeus, a sepse foi responsável por mais de 50% dos casos de SDRA[80].

Sistema endócrino

De uma maneira simplificada, na fase aguda da sepse (horas a dias do início do quadro), a adeno-hipófise mantém ou amplifica a atividade secretória. Entretanto, a capacidade dos hormônios de estimular a síntese dos efetores anabólicos nas glândulas-alvo encontra-se reduzida, ou seja, existe resistência periférica aos secretagogos hipofisários. A secreção de cortisol constitui exceção, uma vez que está elevada em acordo com a estimulação decorrente do aumento do ACTH. Caso ocorra evolução para a fase crônica (permanência em terapia intensiva por semanas), continuam baixos os níveis dos hormônios das glândulas-alvo, mas agora com os níveis de hormônios da hipófise suprimidos, a despeito de não ocorrer *feedback* negativo. A falência na secreção de hormônios hipofisários nessa fase tem sido relacionada à presença de falência/exaustão hipotalâmica, uma vez que ocorre resposta frente à administração de estimuladores hipotalâmicos (p. ex., GnRH, GHRH, TRH). A secreção de cortisol é novamente exceção e permanece ainda elevada, mas por estímulo periférico[78].

A desintegração do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal é um fenômeno comum, durante sepse grave, contribuindo, ao menos em parte, para a diminuição da sensibilidade vascular a vasopressores. O choque séptico pode, além disso, estar associado à deficiência de vasopressina. No entanto, a discussão de quais níveis de cortisol ou vasopressina seriam "adequados" na sepse é controversa e, por si só, limita bastante a compreensão do que está ocorrendo com tais substâncias. A resposta aguda a uma doença crítica é marcada por liberação maciça de hormônios de estresse, tais como, hormônio adrenocorticotrófico, catecolaminas, vasopressina, glucagon e hormônio do crescimento. Esses hormônios ajudam a manter a estabilidade hemodinâmica, a produção de substrato energético (a partir das reservas de glicose, ácidos graxos e aminoácidos) e estimulam a produção de ATP.

O conceito de insuficiência adrenal relacionada à doença grave, incluindo sepse, foi proposto para tentar explicar os diferentes mecanismos que levam à produção de corticosteroide insuficiente à gravidade da doença. Em-

bora possa resultar de dano estrutural na glândula adrenal, é mais comumente relacionada à disfunção do eixo hipotalâmico-hipofisário ou à resistência dos tecidos, resultando de anormalidades dos receptores de glicocorticoides ou aumento da conversão de cortisol em cortisona[81].

A principal manifestação de insuficiência adrenal é a hipotensão refratária à reposição volêmica e que requer terapia vasopressora. Outras características que podem ser encontradas às vezes são hiponatremia, hipercalemia, eosinofilia e hipoglicemia. Etiologias específicas incluem menincogococemia, tuberculose, aids (citomegalovirose, histoplasmose infecção pelo complexo *Mycobacterium avium* [MAC]) e uso prévio de drogas que diminuam a produção endógena de corticosteroide como glicocorticoides, megestrol, etomidato e cetoconazol.

Nos pacientes internados com sepse grave, em UTI, frequentemente ocorre redução da liberação dos hormônios hipofisários, que pode ser endógena, devido à ausência do *input* hipotalâmico, ou piorada pelo uso de algumas drogas, como dopamina e glicocorticoides. No eixo tireoidiano, ocorre redução da liberação pulsátil de TSH, supostamente pela redução da liberação do hormônio liberador da tireotropina (TRH), evidenciada perifericamente pelos baixos níveis de T3 e T4 e pelo aumento dos níveis de tri-iodotironina reversa (rT3). Além disso, um grande fator contribuinte é a diminuição da atividade da enzima desiodase tipo 1, que faz a conversão periférica de T4 em T3 (o hormônio tireoidiano biologicamente ativo). Essas alterações denominam a síndrome do eutireoideo doente e podem se tornar progressivamente mais graves de acordo com o estado clínico do paciente. A captação do T4 pelo fígado também está diminuída, sendo mais um fator contribuinte para a produção reduzida de T3 nesses pacientes[82].

Alterações metabólicas

A hiperglicemia é comum em pacientes sépticos, tendo origem multifatorial[83].

A hiperlactatemia (níveis séricos elevados de lactato), usada para o diagnóstico de perfusão tecidual inadequada, também é frequente em doentes críticos. Outros processos não relacionados à má perfusão também podem aumentar os níveis de lactato[84].

A hipocolesterolemia é um fenômeno marcante em sepse, também observada em outras doenças agudas, caracterizada pela redução nos níveis séricos, tanto das LDL, como das HDL, e associada ao aumento na concentração dos triglicérides[85].

Há ainda o estímulo da glicogenólise e da neoglicogênese e o aumento do catabolismo proteico e lipídico.

Disfunção hepática

A deterioração da função hepática só é significativa tardiamente, no curso da sepse. A colestase é a manifestação mais comum, caracterizando-se por elevação de bilirrubinas (principalmente direta) e sem grandes aumentos de transaminases e enzimas canaliculares.

As hipóteses para explicar tal condição são: diminuição do fluxo sanguíneo hepático, congestão venosa e lesão inflamatória dos hepatócitos, acarretando alteração funcional. O aparecimento de icterícia é um sinal de pior prognóstico na sepse. Só mais tardiamente aparecem os quadros de insuficiência hepática e encefalopatia.

Distúrbios hematológicos

O paciente em sepse pode cursar com leucocitose ou leucopenia. A plaquetopenia é achada frequentemente (10 a 30%), podendo estar associada a quadro coagulação intravascular disseminada de (CIVD). Também pode ocorrer coagulopatia subclínica, com aumento leve do TP e do TTPa, além de aumento na degradação de fibrina e aumento de D-dímero.

Pacientes sépticos apresentam, frequentemente, diminuição dos níveis séricos de proteína C, proteína S, antitrombina III e inibidor da via do fator tissular. Há, portanto, a diminuição de fatores anticoagulantes e o aumento de fatores pró-coagulantes, havendo a tendência a fenômenos trombóticos, principalmente de microcirculação[86].

Tal desequilíbrio, entretanto, é complexo e pobremente compreendido. Clinicamente, observam-se tanto fenômenos trombóticos, quanto hemorrágicos, havendo, não raro, ambos em apresentação concomitante, como na coagulação intravascular disseminada.

Insuficiência renal

Oligúria e aumento de escórias nitrogenadas geralmente acompanham casos de sepse grave e choque séptico. Pequenas alterações de creatinina ou reduções agudas de débito urinário estabelecem o diagnóstico de insuficiência renal aguda (IRA) segundo critérios atuais (KDIGO, AKIN e RIFLE)[87]. As alterações renais variam de leve proteinúria a insuficiência renal avançada com necessidade de terapia de substituição renal.

A oligúria às vezes pode ser revertida com expansão volêmica. Se o débito urinário cessar abruptamente, causas de obstrução devem ser excluídas. Até recentemente acreditava-se que a IRA pela sepse induzida seria devido, principalmente, à hipoperfusão renal. A fisiopatologia, entretanto, envolve ainda uma interação complexa entre alterações hemodinâmicas, lesão celular e inflamação[88]. A insuficiência renal relacionada à sepse é, ainda assim a de uma maneira geral, reversível[78,89].

O desenvolvimento de IRA no contexto de sepse aumenta a morbidade, prediz alta mortalidade, tem efeito significativo em múltiplas funções orgânicas e está associado ao aumento nos dias de internação hospitalar.

Falência de múltiplos órgãos

A sepse é a principal causa de falência de múltiplos órgãos em UTI. Outras doenças que podem desencadear

tal quadro, incluem, por exemplo, politraumatismo e pancreatite aguda. Essas doenças produzem, caracteristicamente, uma resposta inflamatória bifásica, marcada por uma fase aguda, na qual ocorre secreção maciça de hormônios de estresse, resposta pró-inflamatória e aumento na atividade metabólica, e uma fase tardia, em que a resposta metabólica se encontra deprimida, ocasionando a disfunção orgânica.

Postula-se atualmente que, talvez essa fase tardia, seja um mecanismo protetor do organismo, já que tal diminuição no metabolismo celular poderia aumentar a chance de sobrevivência das células e, consequentemente, dos órgãos, a uma lesão grave. Recentemente, alguns autores, vêm propondo que a disfunção de tais órgãos talvez seja um fenômeno protetor, deflagrado, no sentido de evitar que esses órgãos sejam alvo de lesão irreversível[90]. Uma atenção crescente está sendo direcionada à atividade mitocondrial, assim como à fosforilação oxidativa, como reguladores do metabolismo celular, e à disfunção de tais mecanismos como protagonistas da disfunção de múltiplos órgãos[91]. O declínio na função orgânica, portanto, seria desencadeado pela diminuição da atividade mitocondrial e da fosforilação oxidativa, levando à redução no metabolismo celular. Falência orgânica múltipla poderia representar um mecanismo pelo qual a possibilidade de sobrevivência seria aumentada naqueles indivíduos que resistem, enquanto as células entram em estado de "hibernação" em face à resposta inflamatória devastadora[92].

Apesar de não haver critérios aceitos universalmente quanto à disfunção de órgão ou sistema individualmente, existem alguns escores de avaliação de falência orgânica (p. ex., *sequential organ failure assessment score* ou o MODS) (Figura 7), que ajudam a caracterizar e quantificar a disfunção desses sistemas (cardiovascular, respiratório, renal, hepático, neurológico e de coagulação)[93]. Além de predizer a mortalidade e determinar a gravidade, esses escores descrevem a mudança na função orgânica no tempo.

Diagnóstico

A sepse é uma doença sistêmica com ampla variedade de manifestações clínicas. Os sintomas iniciais não são específicos e incluem mal-estar geral, taquicardia, taquipneia, febre e, algumas, vezes hipotermia. Embora a maioria dos pacientes com sepse apresente contagem elevada de células brancas, alguns apresentam baixas contagens, o que, em geral, é sinal de mau prognóstico. Bastões acima de 10% tem alta especificidade (92%), mas baixa sensibilidade para o diagnóstico de sepse (43%)[94]. Outras manifestações clínicas incluem alteração do estado de consciência, hipotensão, alcalose respiratória, hipoxemia com lesão pulmonar, trombocitopenia, coagulopatia, proteinúria, necrose tubular aguda, colestase intra-hepática, elevação de transaminases, hiperglicemia e hipoglicemia. Os pacientes podem apresentar aspectos clínicos de uma infecção localizada, com tosse, taquipneia e aumento de secreção devido à pneumonia; dor em flanco e disúria com infecção urinária e dor abdominal em infecções intra-abdominais. Em geral, a evolução da doença e o quadro clínico sugerem fortemente, a hipótese de processo infeccioso agudo, evoluindo para sepse. O grande desafio é a certificação de que não se trata de resposta inflamatória sistêmica de causa não infecciosa, já que os quadros clínicos muitas vezes se justapõem (Figura 8).

O material para culturas deve ser obtido antes de se iniciar a antibioticoterapia. Para otimizar a identificação do agente causador da infecção, pelo menos duas hemoculturas devem ser coletadas, uma por punção percutânea e as demais obtidas por meio dos acessos vasculares, a menos que tenham sido inseridos em período inferior a 48 horas. Idealmente, deve ser obtida uma hemocultura de cada acesso vascular.

A cultura do material obtido de outros sítios, tais como urina, líquido cefalorraquidiano, feridas traumáticas ou cirúrgicas, secreções respiratórias, devem ser encaminhadas para análise, mediante suspeita clínica.

A investigação diagnóstica deve ser dirigida no intuito de se identificar tanto a origem da infecção quanto o agente causador. Neste sentido, devem ser realizados exames de imagem e coleta de material de possíveis focos infecciosos. Estudos à beira do leito e pouco invasivos podem ser particularmente úteis em pacientes instáveis. Tais estudos podem identificar, por exemplo, abscessos ou coleções infectadas passíveis de intervenção, aumentando a chance de resposta satisfatória à terapia.

As manifestações da sepse podem ser súbitas, principalmente em indivíduos muito jovens, nos idosos e em pacientes com doenças crônicas ou imunossuprimidos. A incapacidade de aumentar a temperatura acima de 37,5°C, nas primeiras 24 horas de doença tem sido associada ao aumento de mortalidade. Alteração no nível de consciência ou alcalose respiratória inexplicada também podem ser a apresentação inicial da sepse. Sinais e sintomas de inflamação sistêmica não são úteis para distinguir causa infecciosas de não infecciosas de SIRS. Apesar de testes microbiológicos exaustivos, não se consegue isolar um patógeno

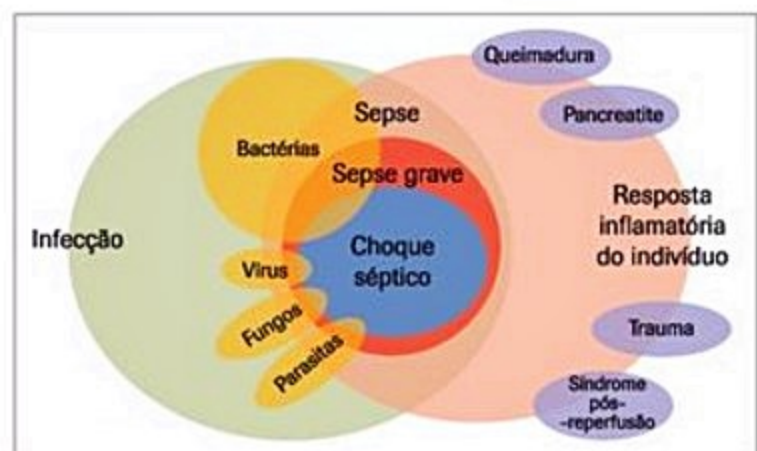



Figura 8. Causas infecciosas e não infecciosas de resposta inflamatória sistêmica.

em cerca de 25% dos casos[95]. Pode-se considerar que as hemoculturas são o padrão-ouro para o diagnóstico de infecção bacteriana. Entretanto, só são positivas em 20 a 30% dos pacientes com sepse; mais ainda, leva-se 2 a 3 dias para que os resultados estejam disponíveis.

Como o diagnóstico clínico da sepse pode ser desafiador e os testes microbiológicos são limitados, diversos biomarcadores têm sido desenvolvidos para ajudar no diagnóstico precoce da sepse, incluindo procalcitonina (PCT), proteína C reativa (PCR) e, mais recentemente, DNA livre circulante de células (cfDNA)[96]. O principal interesse, entretanto, é a diferenciação da resposta inflamatória sistêmica decorrente de infecção, daquela decorrente de qualquer outra causa. O marcador ideal teria alta sensibilidade e especificidade (acurácia), possibilidade de monitoração à beira-leito e baixo custo. Além disso permitiria, além do diagnóstico precoce de sepse, a monitoração do tratamento, a detecção de complicações e a avaliação prognóstica.

Métodos moleculares baseados na tecnologia de reação em cadeia da polimerase (PCR) representam uma promessa de diagnóstico de infecção precoce e identificação do patógeno.

A PCT, um propeptídeo da calcitonina, é normalmente produzida nas célula C da tireoide, e tem sido até agora um dos biomarcadores mais úteis no diagnóstico da sepse. Em pessoas saudáveis, os níveis de PCT são muito baixos (< 0,01 ng/mL). Em indivíduos saudáveis, entretanto, os níveis aumentam dramaticamente. O uso da procalcitonina para diagnóstico de sepse e para determinar duração de tratamento ainda é controverso. O exame não é perfeito e deve sempre ser interpretado no contexto clínico juntamente com outros testes diagnósticos. Su et al. avaliaram a acurácia diagnóstica de 32 sinais clínicos, sintomas e testes laboratoriais durante a permanência na emergência e viram que a procalcitonina era a variável com melhor acurácia diagnóstica[97]. Do mesmo modo, um estudo demonstrou que a PCT tinha o melhor valor preditivo para bacteremia, com curva ROC de 0,8, com sensibilidade de 89% e especificidade de 58%[98]. Em uma metanálise, viu-se que a acurácia diagnóstica seria melhor que qualquer outro teste isolado para diagnóstico de sepse[99].

PCT > 0,5 ng/mL é altamente sugestivo de infecção bacteriana, enquanto o nível < 0,1 ng/mL torna o diagnóstico menos provável (com melhor limiar diagnóstico variando de 0,25 a 1,4 ng/mL). Infecções por Gram-negativos são mais prováveis com níveis mais altos (PCT > 5), enquanto naqueles pacientes com infecções fúngicas, é esperado um nível muito menor ou "normal" de PCT[100,101]. Em pacientes hematológicos neutropênicos, níveis aumentados nas primeiras 24 horas do início de febre são altamente preditivos de bacteremia por Gram-negativo[102]. Além de ser um teste útil para diagnóstico de sepse bacteriana, a tendência nos nível de PCT é útil para decisão quanto à descontinuação de antibiótico[103,104]. Também prediz desfecho de maneira consistente com o alto nível estando associado a um mau prognóstico[105].

O receptor-gatilho expresso em células mieloides 1 (TREM-1 [*triggering receptor expressed on myeloid cells-1*]) é um receptor de superfície identificado em neutrófilos e em subpopulação de monócitos. Na presença de componentes bacterianos, a expressão de TREM-1 aumenta consideravelmente. TREM solúvel (sTREM) parece ser um bom candidato como biomarcador de infecção, já que as concentrações séricas estão fortemente elevadas em indivíduos sépticos. Entretanto, mais estudos, precisam confirmar e dar maior consistência a esses resultados[106,107].

A PCR é uma proteína de fase aguda liberada pelo fígado depois de estímulo, principalmente de IL-6 e outras citocinas. No ambiente de UTI, a performance da PCR para discriminar pacientes com e sem infecção é moderada. Em um estudo recente com doentes críticos com SIRS, a PCR elevada no 1º dia de internação na UTI ajudava a diferenciar pacientes sépticos dos não sépticos, porém com performance inferior à procalcitonina e sTREM-1[108].

A proteína ligadora de LPS (LBP, [*LPS-binding protein*]), é uma proteína de fase aguda, envolvida na resposta imune mediada por endotoxina: o complexo endotoxina-LBP se liga ao CD14, ativando os receptores *toll-like* 2 e 4. Apesar de estudos iniciais terem relatado bom potencial dessa proteína para discriminação entre SIRS e sepse[109], posteriormente esses achados não se confirmaram, demonstrando ser um marcador inespecífico de resposta inflamatória[110,111].

Um lista infindável de outros biomarcadores considerados promissores vem sendo estudada, porém a maioria não encontrou lugar na prática clínica até o momento[112]. Considerando-se que seria ambicioso demais que uma medida de um biomarcador isolado pudesse diferenciar uma resposta complexa à infecção de um estímulo não infeccioso, alguns trabalhos promissores vêm mostrando melhor performance ao usarem painéis de biomarcadores[113].

A detecção e o tratamento precoces da sepse são os fatores mais importantes para bons desfechos em pacientes com essa condição. Como foi dito anteriormente, em muitos pacientes que se apresentam ao pronto-socorro, o diagnóstico de sepse é óbvio, ou seja, febre alta, leucocitose e um foco evidente de infecção. Entretanto, muitas vezes, esses pacientes podem se apresentar com sintomas constitucionais vagos, hipotensão leve e taquicardia ou febre e mialgia, que são atribuídos a uma "síndrome viral". É preciso ter bastante cuidado na alta desses pacientes (a não ser que obviamente eles apresentem um quadro viral), sem a observação adequada e a investigação adicional. Quando o diagnóstico é incerto, sugere-se uma contagem de leucócitos com diferencial, dosagem de lactato e PCT, no intuito de evitar ao máximo que se perca o diagnóstico da sepse[114].

Qualquer uma das seguintes alterações, sozinhas ou combinadas, é sugestiva de sepse bacteriana

- Febre > 38,3 °C.
- Frequência cardíaca > 120/minuto.

- Pressão sistólica < 90 mmHg.
- PCT > 0,5 ng/mL.
- Bastões > 5%.
- Linfopenia < 0,5 × 10^3 uL.
- Trombocitopenia < 150 × 10^3 uL.
- Lactato > 2,0 meq/L.
- Aumento da relação neutrófilo/linfócito.

Tratamento

A velocidade e a eficácia com que é instituído o tratamento de pacientes em sepse ou SIRS influem no prognóstico. Para uma discussão ampla do tema, os recursos terapêuticos em sepse serão delineados por tópicos e, por fim, serão consideradas algumas particularidades, características da resposta inflamatória sistêmica decorrente de causas não infecciosas.

Surviving sepsis campaign

Tem havido um debate considerável acerca de diretrizes para o tratamento da sepse, particularmente entre aqueles que propõem o manejo invasivo. A *Surviving Sepsis Campaign* (SSC), um consórcio internacional de sociedades profissionais envolvidas em cuidados críticos, tratamento de doenças infecciosas, e medicina de emergência, publicou recentemente algumas diretrizes atualizadas para o manejo de sepse grave e choque séptico. Os elementos mais importantes são organizados em dois pacotes de cuidado:

- Até 3 horas:

1. Medir o nível de lactato.
2. Obter culturas antes da administração de antibióticos.
3. Administrar antibióticos de amplo espectro.
4. Administrar 30 mL/kg de cristaloide para hipotensão ou lactato ≥ 4 mmol/L.

- Até 6 horas:

5. Administrar vasopressores (para hipotensão não responsiva à ressuscitação hídrica inicial) a fim de manter a pressão arterial média (PAM) ≥ 65 mmHg.
6. Em caso de hipotensão persistente apesar de ressuscitação volêmica (choque séptico) ou lactato inicial ≥ 4 mmol/L (36 mg/dL):
   – Medir a pressão venosa central (PVC).*
   – Medir a saturação venosa central de oxigênio ($ScvO_2$).*
7. Repetir a medida de lactato se o lactato inicial estava elevado.*

Pacotes (*bundles*) de terapia da SSC

Os princípios do manejo inicial são fornecer ressuscitação cardiorrespiratória e tentar minimizar as repercussões de uma infecção não controlada.

Os componentes necessários para a otimização dessa ressuscitação, como a escolha e a quantidade de fluidos, tipo e intensidade apropriada de monitoração hemodinâmica, e papel de agentes adjuvantes, todos permanecem sujeitos a intenso debate e estudos clínicos.

Em teoria, por meio de protocolos de tratamento, tal estratégia, poderia melhorar os cuidados, ao impor a todos determinadas medidas consideradas de benefício claro, como a administração precoce e adequada de antibióticos. Por outro lado, poderia subestimar a experiência e o julgamento do médico e minimizar a consideração de diferenças potencialmente importante entre os pacientes.

Ressuscitação inicial

A ressuscitação hemodinâmica do paciente em sepse grave ou choque séptico deve ser iniciada tão logo tais diagnósticos sejam estabelecidos, não devendo ser postergada enquanto o paciente aguarda admissão em UTI. Visando a atingir parâmetros fisiológicos essa terapêutica foi denominada *early goal directed therapy* (EGDT) e introduzida nos cuidados da sepse pelo trabalho seminal de Rivers et al., sendo incentivada nas diretrizes mais atuais, com algumas ressalvas[115] (Figura 9).

Contudo, EGDT tem enfrentado algumas críticas recentemente: o protocolo é complexo, alguns passos (uso de hemoderivados e inotrópicos) não são universalmente aceitos, além de haver grande controvérsia quanto ao uso de $ScvO_2$ como marcador de hipóxia tecidual. Já se demonstrou que titular o tratamento para alcançar um $ScvO_2$ "alvo" não melhorou desfechos e, além disso, pareceu ser mais danoso no grupo de doentes mais graves[116]. Sugere-se também que o uso da PVC, que não reflete o volume intravascular, nem prediz resposta ao volume, não teria lugar na ressuscitação de pacientes com sepse[117].

Outra questão polêmica é a ressuscitação baseada no *clearance* de lactato. Enquanto a queda inicial na concentração de lactato é um sinal de que o paciente está respondendo à terapia, titular o tratamento visando "a qualquer custo" a queda nas concentrações de lactato é desprovido de evidência científica[118,119]. Em situações de doença grave relacionada ao estresse fisiológico, níveis séricos elevados de lactato predizem mortalidade[120,121], inclusive, havendo aumento exponencial da mortalidade de doentes críticos com o aumento do lactato sanguíneo. Estudos mais recentes sugerem que a mortalidade aumenta linearmente acima da concentração de 12,6 mg/dL e que essa associação é independente de disfunção de órgão e presença de choque[122,123].

Três grandes ensaios randomizados (Promise, Arise e Process), com enorme quantidade de pacientes, multicêntricos e realizados em continentes diferentes, tiveram os resultados recentemente publicados. A conclusão, de certa forma, unânime, é de que não há diferença de mortalidade entre um manejo pelos protocolos (leia-se, com EGDT) ou cuidado "padrão"[116,124,125].

Enquanto o débito urinário pode ser um marcador valioso de perfusão renal em estados hipovolêmicos, este sinal clínico pode se tornar problemático na IRA associada à sepse. Em modelos experimentais evidencia-se que a oligúria ocorre na presença de hiperemia renal global impor-

* Os alvos de ressuscitação sugeridos nas diretrizes (SSC) são PVC ≥ 8 mmHg; $ScvO_2$ ≥ 70% e normalização do lactato.

Sepse

Reposição volêmica inicial
30 mL/kg em 40 min.

PAS < 90 mmHg ou PAM < 65 mmHg ou
lactato arterial > 36 mg/dL
(4 mmol/L)

Cateter venoso central e arterial
Sondagem vesical
(diurese < 0,5 mL/kg/h)
Considerar IOT e VM

PVC > 8-12 mmHg
respiração espontânea ou
PVC > 12-15 mmHg
ventilação mecânica

Não

Fluid challenge
500-1.000 mL
cristaloides
300-500 coloides

Índice cardíaco > 10%

Sim

Não

Sim

PAM > 65 mmHg

Não

Noradrenalina

Rever necessidade e IOT
caso noradrenalina em
doses crescentes

Sim

$SatO_2 \geq 70\%$
Clareamento de lactato > 10%

Não

Dobutamina
(até 20 mcg/kg/min)

$SatO_2 \geq 70\%$
Clareamento de lactato
> 10%

Não

Sim

Sim

Metas atingidas

Hematócrito > 30%

Não

Monitorização

Transfusão de concentrado
de hemácias para hematócrito
> 30%

Figura 9. Exemplo de protocolo de ressuscitação guiado por metas para pacientes com sepse grave e choque séptico. Adaptado de Rivers et al.
IOT: intubação orotraqueal; VM: ventilação mecânica; PAS: pressão arterial sistólica; PAM: pressão arterial média; PVC: pressão venosa central; $SvcO_2$: saturação venosa central de oxigênio; CrLac: clareamento de lactato [(lactato inicial – lactato final)/(lactato inicial) x 100%]; Ht hematócrito.

Quadro 1. Principais agentes patogênicos causadores de sepse

Organismo	
Gram-positivo (%)	46,8
Staphylococcus aureus	20,5
MRSA	10,2
S. epidermidis	10,8
Streptococcus pneumoniae	4,1
VSE	7,1
VRE	3,8
Outros	6,4
Gram-negativo (%)	62,2
Escherichia coli	16,0
Enterobacter	7,0
Klebsiella species	12,7
Pseudomonas species	19,9
Acinetobacter species	8,8
Outros	17,0
Produtores de ESBL	1,9
Anaeróbios	4,5
Outras bactérias	1,5
Fungos (%)	
Candida	17
Aspergillus	1,4
Outros	1
Parasitas	0,7
Outros organismos	3,9

tante[126]. A ressuscitação hídrica baseada em débito urinário pode, desta forma, resultar em sobrecarga hídrica.

Antibioticoterapia

A antibioticoterapia endovenosa deve ser iniciada nas primeiras horas, após diagnóstico de sepse[127]. O atraso na administração foi associado à maior mortalidade[128]. A escolha inicial dos antibióticos deve ser empírica, incluindo uma ou mais drogas que tenham atividade contra os prováveis patógenos e penetrem no sítio presumido de infecção. Além disso, essa escolha, deve ser guiada pelos padrões de suscetibilidade encontrados na comunidade e no ambiente hospitalar em que o doente adquiriu a infecção. Deve, ainda, basear-se na história prévia e no estado imunológico do paciente e em doenças subjacentes[129].

A escolha inicial deve ser ampla o suficiente para, de acordo com tais critérios, cobrir todos os patógenos prováveis (Quadro 1), aceitando, assim, uma margem mínima de erro. São amplas as evidências na literatura de que o erro inicial na escolha dos antibióticos ocasiona importante impacto negativo sobre o resultado final do tratamento[130]. De-escalonamento de antibiótico demonstrou estar associado à redução de mortalidade hospitalar, porém não há estudos randomizados e controlados testando a segurança dessa intervenção[131,132].

O uso de antibióticos deve ser bem controlado, principalmente no caso de antibióticos de amplo espectro, no intuito de prevenir a ocorrência de superinfecções e o desenvolvimento de resistência bacteriana. Apesar disso, pacientes com sepse grave e choque séptico exigem terapia agressiva de amplo espectro, até o agente etiológico ser estabelecido e os testes de sensibilidade serem realizados. Atualmente, restrição do número de antibióticos, estreitando-se o espectro antimicrobiano, é conduta importante e pode minimizar efeitos colaterais, resistência bacteriana e custos hospitalares[133].

Uma vez identificado o agente etiológico, não há evidências de que a terapia combinada seja mais eficaz do que a monoterapia. A duração do tratamento é influenciada por fatores como local de infecção, comorbidades dos pacientes, controle adequado de foco (p. ex., drenagem cirúrgica) e suscetibilidade do microrganismo isolado. Em geral, tratamento antibioticoterápico de 7 a 10 dias é suficiente, devendo ser sempre guiado pela resposta clínica e parâmetros laboratoriais. O uso de antibióticos de espectro estreito e a redução da duração do tratamento diminuem a possibilidade de superinfecção com organismos patogênicos ou resistentes, tais como espécies de *Candida*, *Clostridium difficile* ou *Enterococcus faecium* vancomicina-resistente[134].

Controle do foco infeccioso

A remoção ou a drenagem de um foco de infecção local é tão importante quanto a terapia antimicrobiana. Em todo paciente séptico deve ser investigada a presença de focos infecciosos com necessidade de intervenção, tais como abscessos (drenagem), tecidos necróticos infectados (debridamento) e cateteres ou quaisquer outros dispositivos implantados (remoção). Em pacientes em sepse grave e choque séptico de origem indeterminada, a troca de cateteres inseridos há mais de 48 horas deve ser fortemente considerada[135].

O atraso no uso apropriado de antibiótico, mas também um controle inadequado de foco infeccioso e a não remoção de dispositivos infectados, estão associados ao aumento de mortalidade de maneira sinérgica[136]. Deve-se, ainda, tentar a intervenção efetiva que traga a menor lesão fisiológica (p. ex., drenagem percutânea de abscesso em vez de cirúrgica de um abscesso).

Administração de fluidos

O primeiro objetivo da terapia volêmica na sepse é restaurar o déficit de volume intravascular do paciente. A escolha entre soluções de cristaloides e coloides tem sido vigorosamente debatida. Ensaios randomizados e metanálises não evidenciam diferenças entre o uso de soluções com albumina ou cristaloides (p. ex., soro fisiológico e ringer lactato) no tratamento da sepse grave ou do choque séptico, mas identificaram risco potencial ao comparar o uso de *pentastarch* ou hidroxietilamido em relação ao uso de cristaloides[137-142].

Não há dados em estudo com humanos de que a ressuscitação hídrica substancial (> 30 mL/kg) melhore a pressão ou a perfusão tecidual de maneira confiável[143,144]. Os efeitos danosos da ressuscitação hídrica nos desfechos da sepse são apoiados por estudos experimentais, como também por dados acumulados de ensaios clínicos[145,146]. Estudos clínicos demonstram associação independente entre maior balanço hídrico e piora da mortalidade em pacientes sépticos[147]. Outros estudos têm "paradoxalmente" demonstrado que um balanço hídrico positivo também está associado a um risco maior de IRA[148]. Da mesma forma, não existem estudos que demonstrem que uma "estratégia hídrica liberal" leve a melhores desfechos[149]. Os dados mais interessantes de que a sobrecarga hídrica em sepse é danosa, vem do *The Fluid Expansion as Supportive Therapy* (FEAST), um estudo realizado com 3.141 crianças subsaariana com sepse grave[150].

Idealmente, todos os pacientes devem ser avaliados quanto ao fluido responsividade. O momento correto de se iniciar um agente vasopressor em pacientes com sepse não foi bem estudado. Entretanto, depois de receber 20 mL/kg de cristaloide, parece improvável que alíquotas adicionais de fluidos aumentarão a pressão arterial média em pacientes que permanecem hipotensos[151].

Uso de vasopressores

A terapia com vasopressores está indicada quando a expansão volêmica com fluidos for insuficiente para manter a pressão sanguínea e a perfusão tecidual adequadas.

Uma baixa PAM é preditora de desenvolvimento de disfunção orgânica. Quando a PAM cai abaixo do limiar de autorregulação dos órgãos, o fluxo sanguíneo nesses órgãos cai de maneira quase linear. De maneira que uma PAM < 65 mmHg em pacientes com choque séptico está relacionada à maior mortalidade e à disfunção orgânica[152]. Um trabalho multicêntrico randomizado recente, sugere que manter a PAM ≥ 70 mmHg seja mais "seguro" e que, naqueles paciente com hipertensão crônica prévia, devase manter PAM ≥ 75 a 80 mmHg[153,154].

Não existe evidência que claramente demonstre superioridade de um vasopressor sobre outro (p. ex., noradrenalina, adrenalina e vasopressina). A norepinefrina é considerada agente de primeira linha, seguida da dobutamina ou da adrenalina, em pacientes com disfunção ventricular esquerda. Há recomendações atuais quanto à infusão de vasopressina para choque refratário e em doses limitadas, com o objetivo de aumentar a PAM até o alvo ou para diminuir a dosagem de norepinefrina[13,155].

A vasopressina reverte a "relativa deficiência de vasopressina" encontrada em pacientes com choque séptico e aumenta a sensibilidade adrenérgica[33]. Pode ser efetiva em aumentar a pressão sanguínea em pacientes com hipotensão refratária, entretanto, o momento para iniciar essa droga não é claro. Apesar do estudo VASST[156] não ter demonstrado diferença de desfechos com o uso da vasopressina, uma análise de subgrupo sugeriu melhora de sobrevida naqueles em que se associava vasopressina quando as doses de noradrenalina estavam abaixo de 0,2 µg/kg/minuto. Sugere-se, dessa forma, a associação de vasopressina à noradrenalina em doses entre 0,1 e 0,2 µg/kg/minuto. Assim, a dose de noradrenalina deveria ser titulada para alcançar uma PAM de no mínimo 65 mmHg. É importante enfatizar que a vasopressina deve ser administrada em doses fixas (0,03 a 0,04 U/minuto), não devendo ser aumentada além disso. A terlipressina é uma alternativa a essa droga[157,158].

Dados sugerem que o momento de início da terapia vasopressora é mais importante que a utilização de um ou outro agente específico. O uso precoce da noradrenalina pode restaurar a pressão arterial e o fluxo nos órgãos, reverter anormalidades hemodinâmicas do choque distributivo grave e, inclusive, evitar infusão excessiva de volume. Esse uso precoce também é um forte preditor de sobrevida[156,159]. Em pacientes com choque séptico, a dopamina está associada a uma maior mortalidade e deve ser evitada[160]. Em situações em que a norepinefrina não estiver disponível, a epinefrina é uma alternativa apropriada[161].

A escolha de um agente específico deve ser individualizada e deixada a cargo do médico que está cuidando daquele paciente[162].

Uso de inotrópicos

Nos pacientes que permanecem hipotensos ou apresentam evidência de perfusão orgânica inadequada apesar de otimização hídrica e dose adequada de vasopressor (p. ex., noradrenalina 0,1 a 0,2 µg/kg/minuto), recomenda-se avaliação hemodinâmica adicional para excluir disfunção ventricular.

A disfunção biventricular tem sido descrita em até 60% dos pacientes em choque séptico[163]. A função ventricular é mais bem avaliada pela ecocardiografia a beira-leito e confirmada por monitoração minimamente invasiva do débito cardíaco. A dobutamina é recomendada na dose inicial de 2,5 µg/kg/minuto em paciente com disfunção ventricular significativa (milrinona e adrenalina, esta última com efeito inotrópico e vasopressor, são agentes alternativos)[164]. As doses de dobutamina devem ser tituladas para resposta hemodinâmica, conforme avaliação minimamente invasiva do débito cardíaco[165]. Essa abordagem que de certa maneira, difere do protocolo de EGDT, o qual sugere o uso de inotrópicos baseados na PVC (≥ 8 a 12 mmHg) e saturação venosa central < 70%

(sem avaliação de função ou débito cardíaco). Demonstrou-se, recentemente, que há pouca concordância em relação ao uso de inotrópicos quando o tratamento for guiado por ECOTE, enquanto comparado a protocolo de EGDT em pacientes que se apresentavam com choque séptico[166].

Em pacientes com débito cardíaco reduzido, apesar de expansão volêmica, e na presença de hipotensão arterial, inotrópicos devem ser usados em conjunto com drogas vasopressoras.

Administração de hemoderivados

Baseando-se em estudos randomizados, experiência clínica e em diretrizes sobre transfusão em doentes críticos, reserva-se a transfusão de concentrado de hemácias para pacientes com hemoglobina abaixo de 7 g/dL[167-169]. Exceções incluem suspeita de choque hemorrágico concomitante ou isquemia miocárdica ativa.

Em pacientes sépticos, a transfusão de concentrado de hemácias não aumenta agudamente a captação de oxigênio; paradoxalmente, demonstrou-se que pioram o fluxo microcapilar e a oxigenação tecidual[170]. Ademais, a liberação de hemoglobina livre de sangue estocado pode ser particularmente deletéria em pacientes sépticos[171,172]. Um estudo recente demonstrou que a transfusão de hemácias estava associada com piores desfechos clínicos em pacientes sépticos tratados com EGDT[173]. As transfusões sanguíneas estão associadas, ainda, com aumento do risco de infecção secundária, DMOS e morte, devendo ser consideradas apenas em pacientes com hemoglobina abaixo de 7[174,175].

Infusão de plasma fresco, crioprecipitado ou plaquetas, visando à correção de anormalidades da cascata de coagulação, na ausência de sangramento ou necessidade de procedimentos invasivos, não são recomendados.

Terapia adjuvante

Corticosteroides

Corticosteroides têm sido utilizados há mais de 50 anos em doses variadas, sem um benefício claro para a mortalidade. A insuficiência adrenal relativa ou funcional que ocorre em razão da supressão adrenal ou da resistência dos tecidos ao corticosteroide, resulta em uma resposta pró-inflamatória exagerada e prolongada[176]. Além de regular a resposta pró-inflamatória, os corticosteroides aumentam a resposta adrenérgica[177] e preservam o glicocálice endotelial[178].

Como aumentam as defesas imunes locais, mas reduzem a expressão global de NF-kappa-beta e causam um estado imunossupressor Th2 predominantemente, é provável que seu uso seja benéfico no curso inicial da doença, mas que exacerbe a imunossupressão quando administrado no curso tardio da sepse. Esse momento provavelmente ideal para se começar o uso de corticosteroide não foi levado em consideração nos estudos que avaliaram risco-benefício de esteroides na sepse no início da terapêutica. Em uma análise retrospectiva de 178 pacientes com choque séptico, a administração de corticosteroide foi benéfica nas primeiras 6 horas do início da hipotensão relacionada ao choque séptico[179].

Apesar de vários estudos randomizados nas últimas décadas, como o de Annane et al.[180] e o *Corticosteroid Therapy of Septic Shock Study* (CORTICUS)[181], além de metanálises e de um enorme estudo observacional usando um banco de dados internacional, vários aspectos sobre o uso corticosteroides em pacientes com sepse grave e choque séptico permanecem obscuros[182].

Enquanto o benefício em mortalidade no choque séptico é controverso, demonstrou-se que baixas doses de hidrocortisona reduzem significativamente a dependência de vasopressor, com um perfil de efeitos colaterais favorável[182,183]. Além disso, a combinação de baixa dose de corticosteroide e vasopressina foi associada à diminuição de mortalidade e disfunção orgânica em pacientes com choque séptico[184,185]. Atualmente, o teste de resposta ao ACTH não é mais considerado útil para distinguir respondedores de não respondedores. O que se recomenda é uma dose de 200 a 300 mg/dia de hidrocortisona em pacientes com choque séptico grave, devendo ser desmamada quando não houver mais necessidade de vasopressor. Além disso, recomenda-se ainda não administrar corticosteroide em doentes menos graves.

Estratégias de proteção pulmonar, $ECCO_2R$ e ECMO

Ventilação com volumes correntes baixos (6 mL/kg com pressão de platô < 30 cmH_2O) é geralmente bem tolerada e pode conferir proteção contra lesão induzida pela ventilação (VILI)[186]. Esta intervenção não foi associada a nenhum evento adverso importante a não ser acidose respiratória hipercápnica.

Quando estratégias de proteção pulmonar são insuficientes, várias tecnologias, como dispositivos para remoção extracorpórea de CO_2 (*extracorporeal CO_2 removal* [$ECCO_2R$]) e membrana de oxigenação por circulação extracorpórea (*veno-venous extracorporeal membrane oxygenation* [ECMO]), podem produzir melhora temporária significativa. Os benefícios quanto a desfechos foram mostrados com o uso dessas técnicas em pacientes sépticos por H1N1, mas não parece afetar o desfecho de outros pacientes[187].

Controle glicêmico

Estima-se que a prevalência de hiperglicemia seja maior que 40% entre os pacientes com sepse criticamente enfermos. Ela está associada ao aumento de eventos adversos como resposta imune, aumento de eventos cardiovasculares, trombose, cicatrização retardada, infecção e mortalidade.

A terapia insulínica intensiva é definida como a manutenção de níveis de glicêmicos entre 80 e 110 mg/dL e baseou-se em vários estudos, principalmente em um es-

tudo belga conduzido na cidade de Leuven[188]. Um grande estudo randomizado e multicêntrico posterior (NICE-SUGAR), além de metanálise recente[189], não mostrou diferença de mortalidade entre um grupo submetido à terapia insulínica intensiva (< 110 mg/dL) e um grupo submetido à estratégia menos agressiva (< 180 mg/dL), evidenciando ainda, uma taxa de eventos adversos (incluindo hipoglicemia) maior no primeiro grupo[83]. Também não houve diferença em tempo de internação hospitalar ou em UTI, dias de ventilação mecânica ou necessidade de terapia de substituição renal. À luz do conhecimento atual, são recomendados níveis glicêmicos por volta de 180 mg/dL, com uma abordagem protocolada, idealmente usando sangue venoso ou arterial, tentando minimizar a variabilidade glicêmica, a qual é associada a resultados adversos[190].

Métodos de substituição renal e "purificação" do sangue

Em relação à hemodiálise, não há consenso na literatura quanto à modalidade (contínua, intermitente ou híbrida), dose ideal ou melhor momento para o início, já que boa parte dos trabalhos não mostra diferença entre essas estratégias em relação à mortalidade[191,192].

Como na sepse grave a estratégia, além de dar suporte renal, deveria também modular a inflamação sistêmica, a hemofiltração de alto volume (HVHF) parece ser uma opção promissora. A hemofiltração, como modo de diálise, poderia remover moléculas inflamatórias que induzem o colapso hemodinâmico no choque séptico, dessa forma melhorando os desfechos. Apesar de não haver grandes estudos, multicêntricos, randomizados e controlados, mostrando benefícios em mortalidade com HVHF, estudos preliminares em humanos e dados pré-clínicos em animais apoiam essa intervenção. Ainda assim, dados de pequenos estudos randomizados de hemofiltração (alto volume ou contínua) em pacientes com choque séptico sugerem que não há evidência suficiente para o uso rotineiro desse modo de terapia de substituição renal sobre hemodiálise convencional.

Outras terapias de purificação extracorpórea estão atualmente disponíveis: têm sido propostas como tratamento adjuvante para sepse *coupled plasma filtration adsorption*, hemoperfusão com polimixina e o uso de membranas de alto *cut off*[193]. Entretanto, ainda não é possível determinar qual técnica seria a mais efetiva já que não foram comparadas entre si. Atualmente uma técnica híbrida adicional pode sinergicamente combinar HVHF e hemadsorção em uma técnica chamada hemofiltração de alta adsorção[194].

Correção da acidose metabólica

A acidose metabólica, essencialmente relacionada à hiperlactatemia, complica comumente a sepse e pode contribuir significativamente para a alta morbimortalidade dessa doença. A disfunção renal pode ser uma causa associada importante. Há evidência, inclusive de que soluções salinas (p. ex., soro fisiológico a 0,9%) podem ser associadas a complicações (acidose e lesão renal) devido ao desenvolvimento de acidose metabólica hiperclorêmica[195].

O tratamento da acido láctica se baseia na correção da causa de base, incluindo controle do foco infeccioso e antibioticoterapia, garantindo a oferta adequada de oxigênio aos tecidos, pela expansão volêmica e o uso de drogas vasoativas. O uso de bicarbonato de sódio, entretanto, apesar de parecer lógico, parece deletério, já que a própria acidose parece ter efeitos protetores, enquanto a administração de bicarbonato tem consequências adversas. Terapia com bicarbonato de sódio, portanto, no intuito de melhorar a hemodinâmica ou reduzir a necessidade de vasopressores não é recomendada para o tratamento de acidose láctica induzida por hipoperfusão, se o pH for ≥ 7,15[129].

O principal efeito deletério da acidose é sobre o sistema cardiovascular. Um pH muito baixo tem efeito inotrópico negativo em modelos experimentais de corações isolados, apesar da repercussão clínica ser menos clara. Acidemia deflagra descarga simpatomimética, mas também atenua concomitantemente o efeito das catecolaminas no coração e nos vasos, devido à diminuição de expressão na membrana de receptores beta. Além disso, causa resistência à ação da insulina, hiperpotassemia e desregulação do metabolismo cerebral[196]. Podem ocorrer arritmias reentrantes e fibrilação ventricular.

Medidas de tratamento geral adicionais

Componentes adicionais no tratamento da sepse incluem:

- Estratégias para minimizar a demanda de oxigênio e a fadiga respiratória (ventilação invasiva e não invasiva).
- Sedação e despertar diário.
- Nutrição enteral precoce adequada.
- Profilaxia de trombose venosa profunda.
- Profilaxia de úlcera gástrica.

Terapêuticas ineficazes

Nos últimos 20 anos, vários estudos tentaram identificar novos tratamentos para melhorar a sobrevida desses pacientes. Proteína C[197], EGDT[198] e baixa dose de corticoide[180] pareciam promissores. Entretanto, os últimos trabalhos randomizados e controlados, além de trabalhos observacionais com essas terapias falharam em confirmar a redução da mortalidade[95,124,181].

Antitrombina III[199], tifacogina (inibidor da via do fator tecidual recombinante)[200], proteína C ativada[95], drogas vasoativas[201,202], hidrocortisona[181], fludrocortisona[203], terapia insulínica intensiva, hidroxietilamido[204] e eritoran (antagonista MD2-TLR4)[205] falharam em melhorar a mortalidade, apesar de estudos positivos fase II ou estudos animais (Quadro 2).

Quadro 2. Exemplos de propostas terapêuticas para se tratar choque séptico que obtiveram resultados negativos

Terapêuticas que se provaram ineficazes incluem as seguintes:
Antagonista de TLR4, TAK 242 (Resatorvid)
Anticorpo monoclonal antiendotoxina humano, HA-1A
Anticorpo monoclonal antiantígeno comum de Enterobacteriacea (ECA) humano
Fosfatase alcalina
Fator estimulante de colônia de granulócitos (filgrastina, G-CSF)
Anticorpo monoclonal antifator de necrose tumoral
Antagonista de receptor de fator de necrose tumoral
Antagonista de receptor de IL-1
Antitrombina (antigamente conhecida como antitrombina III)
Inibidor da via do fator tecidual recombinante (tifacogina)
Ibuprofeno
N-acetilcisteína
Antagonista de bradicinina, deltibant
Hormônio do crescimento
Suplementação intravenosa de selênio
Talactoferrina: restaura as propriedades de barreira da mucosa gastrintestinal
Calcitriol

Proteína C ativada recombinante humana (rhAPC)

Houve várias tentativas a fim de modular a resposta imune da sepse, todas malsucedidas em ensaios clínicos fase III. Acreditava-se que o uso da proteína C ativada recombinante tivesse efeitos únicos nas vias da imunidade e da coagulação; em 2001, era a única ajuda farmacêutica no mercado feita especificamente para tratar sepse. Essa intervenção gerou bastante controvérsia desde sua introdução e, em 2011, depois de resultados preliminares negativos do estudo PROWESS-SHOCK, foi anunciada a sua retirada do mercado[206]. Todas as outras estratégias demonstraram resultados desapontadores até agora.

Perspectivas futuras

Diversas propostas terapêuticas, ainda carentes de sólida comprovação clínica e de real benefício no tratamento de pacientes sépticos estão sendo estudadas, visando à expansão do arsenal de tratamento e à diminuição na mortalidade por essa doença.

Entre tais recursos pode-se citar o uso de solução hipertônica em sepse[207]; a inibição não seletiva de inibidores da ON sintase, pela infusão, por exemplo, de azul de metileno; a administração de vasodilatadores, tais como nitroglicerina[208], uma estratégia aparentemente paradoxal e oposta ao raciocínio habitual, mas que tem como intuito reverter a má distribuição de fluxo característica da doença, após a fase inicial de reposição volêmica e a estabilização hemodinâmica; a infusão de outras drogas que ajam sobre a cascata de coagulação, tais como heparina e inibidor da via do fator tecidual; a inibição de vias de apoptose e o bloqueio da ação de mediadores inflamatórios ainda não foram testados para esse propósito, tais como HMGB1 (*high motility group box 1*), uma proteína de ação tardia em sepse[209] e MIF (*macrophage migration inhibitory factor*), já que os níveis séricos de ambas está relacionado a mau prognóstico nessa doença.

Com relação ao tratamento da sepse, recentemente ressaltou-se uma possibilidade de manejo diferente, visando à uma abordagem imunológica individualizada, a depender da fase em que o indivíduo se encontre[10].

Particularidades das causas não infecciosas de SIRS

Entre as principais causas a desencadear resposta inflamatória sistêmica de origem não infecciosa, destacam-se: trauma, intervenções cirúrgicas de grande porte, circulação extracorpórea, queimaduras extensas, pancreatite e lesão por isquemia-reperfusão, em grande parte, decorrente de choque hemorrágico prolongado.

Além da resposta inflamatória sistêmica, deflagrada por causas não infecciosas, ser indicadora de gravidade da doença subjacente, ela mascara e pode retardar o diagnóstico clínico de infecção, tornando ainda pior o prognóstico dos pacientes. As bases fisiopatológicas da resposta inflamatória sistêmica apresentam, entretanto, clara similaridade, independentemente da origem, o que facilita o diagnóstico sindrômico e dificulta o diagnóstico específico.

A morte por trauma pode ocorrer devido a causas precoces, como lesão cerebral primária ou hemorragia maciça, ou a causas tardias, como lesão cerebral secundária ou infecção. Tanto os chamados *first hits* (hipóxia, lesão tissular, fraturas), quanto os *second hits* (lesões por isquemia-reperfusão, síndromes compartimentais, intervenções cirúrgicas, infecções) são causas de resposta inflamatória sistêmica, caracterizando a *two-hit theory*[210].

Trauma grave representa a causa mais frequente de óbito em indivíduos com menos de 40 anos. O termo politrauma pode ser definido como uma síndrome caracterizada por um escore de gravidade da lesão (ISS, sigla em inglês) ≥ a 16, acompanhada de SIRS de, pelo menos, um dia de duração, levando à disfunção ou à falência de órgãos distantes da lesão inicial. O impacto mecânico ocasionado pelo trauma determina a lesão primária, enquanto fatores endógenos e exógenos determinam as complicações pós-traumáticas. Desconforto respiratório com hipóxia, instabilidade cardiovascular, acidose metabólica, lesão por isquemia-reperfusão, tecidos desvitalizados, cateteres contaminados, intervenções cirúrgicas, hemorragia, hipotermia e transfusões maciças são exemplos de causas que agravam a lesão primária[211].

Lesão cerebral grave é o tipo de trauma com a maior incidência para o desenvolvimento de SIRS. Células gli-

ais, astrócitos e neurônios são potentes indutores de mediadores pró- e anti-inflamatórios, levando à resposta inflamatória local e sistêmica. Além disso, ocorre quebra da barreira hematoencefálica por fenômenos inflamatórios, levando à passagem bidirecional dos mediadores produzidos por ambos os compartimentos.

A lesão torácica, com tórax instável, contusão pulmonar ou lacerações são frequentemente complicadas por inflamação local e sistêmica. As lesões intra-abdominais são causas frequentes de choque hemorrágico, podendo levar à síndrome compartimental abdominal.

A lesão de partes moles, principalmente em extremidades, é frequentemente complicada por déficits de perfusão, com alto risco de lesão por mecanismo de isquemia-reperfusão, assim como infecções secundárias. Ademais, pode ocorrer necrose tissular extensa, com evolução para rabdomiólise e insuficiência renal aguda. As fraturas de quadril e ossos longos são causas frequentes de hemorragia maciça e contribuem para exacerbação da resposta inflamatória.

Dependendo da gravidade do trauma e do curso, a resposta anti-inflamatória pode ser identificada. Foi relatado, por exemplo, que a capacidade de monócitos de pacientes politraumatizados de produzir mediadores pró-inflamatórios, está diminuída *in vitro*, quando tais células são estimuladas com componentes bacterianos, tais como LPS ou peptidoglicano. A linfopenia, além disso, é observada no período pós-trauma precoce. Postula-se que possa ser decorrente de morte celular por apoptose. Esse estado de "imunossupressão" está relacionado à maior suscetibilidade a infecções e não parece ser uma resposta compensatória, já que pode ser detectada precocemente em vítimas de lesão por trauma.

Apesar da morte celular raramente ocorrer por isquemia reversível, e que não perdurou por tempo prolongado, a lesão de reperfusão parece de grande importância na gênese de lesão tissular secundária. Durante a fase pós-isquêmica, hipoxantina é degradada em xantina e, finalmente, em ácido úrico (pela xantina oxidase), gerando ânions superóxido. Estes, posteriormente, são reduzidos em peróxido de hidrogênio e íons hidroxil, pela superóxido dismutase. Tais radicais livres do oxigênio provocam distúrbios na homeostasia do cálcio intracelular e induzem à peroxidação lipídica, à desintegração da membrana e ao dano no DNA, induzindo morte por apoptose e necrose de células endoteliais, parenquimatosas e do sistema imune.

Apesar dos avanços obtidos nos últimos anos em cuidados de terapia intensiva, é frequente a ocorrência de falência de múltiplos órgãos e sistemas (MOF) em pacientes com pancreatite grave, sendo a principal causa de morbidade, responsável por 20 a 50% dos óbitos em pacientes com pancreatite. A falência precoce de múltiplos órgãos e sistemas, que ocorre na primeira semana, é habitualmente associada à pancreatite necrosante sem infecção associada. Recentemente, tem se demonstrado que a síndrome da resposta inflamatória sistêmica e a cascata de mediadores inflamatórios são fatores que produzem dano tecidual à distância[210].

Apesar dos inúmeros esforços, pouco pode ser feito, no momento, em termos de modulação da resposta inflamatória sistêmica. A prioridade atual é tentar limitar ao máximo o desenvolvimento de lesão secundária, oferecendo suporte clínico rápida e vigilantemente, realizando intervenções cirúrgicas no momento correto e evitando complicações, como infecções.

Cuidados de longo prazo

Muitos pacientes que sobrevivem a um episódio de sepse grave têm alta para casa. A taxa de alta para outras instituições de saúde (p. ex., centros de reabilitação e cuidados crônicos) aumentou na mesma proporção que diminuiu o tempo de internação hospitalar. A maioria desses indivíduos, no entanto, tem alta com numerosas medicações e procuram o médico diversas vezes no ano seguinte à alta, sendo readmitidos uma ou mais vezes para tratamento de complicações. Ocorre, em maior ou menor grau, queda na funcionalidade, necessidade de quantidade crescente de atenção, de suporte físico (p. ex., para recuperação de uma fraqueza prolongada) e psicológico (estresse pós-traumático)[58]. É importante ter uma equipe preparada e o paciente e sua família orientados para lidar com as consequências de longo prazo da doença.

Considerações finais

A sepse, cuja incidência vem aumentando nos últimos anos, continua sendo um problema comum em doentes críticos, estando fortemente relacionada a morbimortalidade, custos e sequelas de longo prazo.

Nas duas últimas décadas houve um crescimento notável no conhecimento quanto à complexa interconexão de múltiplas vias biológicas envolvidas na patogênese da sepse.

Apesar da intensa pesquisa, poucas terapias foram desenvolvidas e o "carro-chefe" do tratamento ainda permanece sendo o suporte avançado de vida não específico (controle de foco infeccioso, administração adequada de antibióticos e ressuscitação hemodinâmica). A falha no desenvolvimento de novas terapias sugere que o conhecimento do processo patológico da sepse em seres humanos é inadequado.

A expansão do conhecimento sobre as bases fisiopatológicas do papel da resposta inflamatória em sepse deverá permitir a abertura de novos caminhos e o surgimento de novas hipóteses para o combate a esse problema de indiscutível atualidade e impacto mundial.

Referências bibliográficas

1. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. Crit Care Clin. 2009;25(1):83-101,viii.
2. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. Chest. 1997;112(1):235-43.

3. Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A. Pro-versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. J infect dis. 2000;181(1):176-80.
4. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med. 2003;348(2):138-50.
5. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2013;369(9):840-51.
6. Pinheiro da Silva F, Velasco I. Sepse: Bases moleculares da doença. Barueri: Manole, 2007.
7. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. Brit J Haematol. 2005;131(4):417-30.
8. Hotchkiss RS, Nicholson DW. Apoptosis and caspases regulate death and inflammation in sepsis. Nat Rev Immunol. 2006;6(11):813-22.
9. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA. 2009;302(21):2323-9.
10. Hotchkiss RS, Sherwood ER. Immunology. Getting sepsis therapy right. Science. 2015;347(6227):1201-2.
11. American College of Chest Physicians/Society of Crit Care Med Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med. 1992;20(6):864-74.
12. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med. 2003;31(4):1250-6.
13. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med. 2013;41(2):580-637.
14. Vincent J-L, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. Lancet. 2013;381(9868):774-5.
15. Czura CJ. Merinoff symposium 2010: sepsis-speaking with one voice. Molecular Med. 2011;17(1-2):2-3.
16. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. N Engl J Med. 2015;372(17):1629-38.
17. Ward NS, Casserly B, Ayala A. The compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) in critically ill patients. Clin Chest Med. 2008;29(4):617-25, viii.
18. Remick DG. Pathophysiology of sepsis. Am J Pathol. 2007;170(5):1435-44.
19. Carson WF, Cavassani KA, Dou Y, Kunkel SL. Epigenetic regulation of immune cell functions during post-septic immunosuppression. Epigenetics. 2011;6(3):273-83.
20. Schulte W, Bernhagen J, Bucala R. Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets--an updated view. Mediators Inflamm. 2013;2013:165974.
21. Lee WL, Slutsky AS. Sepsis and endothelial permeability. New Engl J Med. 2010;363(7):689-91.
22. Opal SM, Esmon CT. Bench-to-bedside review: functional relationships between coagulation and the innate immune response and their respective roles in the pathogenesis of sepsis. Crit Care. 2003;7(1):23-38.
23. Hoffmann JN, Fertmann JM, Jauch KW. Microcirculatory disorders in sepsis and transplantation: therapy with natural coagulatory inhibitors antithrombin and activated protein C. Curr Op Crit Care. 2006;12(5):426-30.
24. Ward PA. Immunosuppression in sepsis. JAMA. 2011;306(23):2618-9.
25. Hotchkiss RS, Opal S. Immunotherapy for sepsis--a new approach against an ancient foe. New Engl J Med. 2010;363(1):87-9.
26. Nau GJ, Richmond JF, Schlesinger A, Jennings EG, Lander ES, Young RA. Human macrophage activation programs induced by bacterial pathogens. Proc Natl Acad Sci USA. 2002;99(3):1503-8.
27. Leentjens J, Kox M, van der Hoeven JG, Netea MG, Pickkers P. Immunotherapy for the adjunctive treatment of sepsis: from immunosuppression to immunostimulation. Time for a paradigm change? Am J Resp Crit Care Med. 2013;187(12):1287-93.
28. Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. Nat Rev Immunol. 2008;8(10):776-87.
29. Stearns-Kurosawa DJ, Osuchowski MF, Valentine C, Kurosawa S, Remick DG. The pathogenesis of sepsis. Ann Rev Pathol. 2011;6:19-48.
30. Skrupky LP, Kerby PW, Hotchkiss RS. Advances in the management of sepsis and the understanding of key immunologic defects. Anesthesiology. 2011;115(6):1349-62.
31. Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. JAMA. 2011;306(23):2594-605.
32. Goldenberg NM, Steinberg BE, Slutsky AS, Lee WL. Broken barriers: a new take on sepsis pathogenesis. Sci Transl Med. 2011;3(88):88ps25.
33. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. N Engl J Med. 2001;345(8):588-95.
34. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med. 2001;29(7):1303-10.
35. Netea MG, van der Meer JW. Immunodeficiency and genetic defects of pattern-recognition receptors. N Engl J Med. 2011;364(1):60-70.
36. Mayr FB, Yende S, Linde-Zwirble WT, Peck-Palmer OM, Barnato AE, Weissfeld LA, et al. Infection rate and acute organ dysfunction risk as explanations for racial differences in severe sepsis. JAMA. 2010;303(24):2495-503.
37. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. Crit Care Med. 2007;35(5):1244-50.
38. Melamed A, Sorvillo FJ. The burden of sepsis-associated mortality in the United States from 1999 to 2005: an analysis of multiple-cause-of-death data. Crit Care. 2009;13(1):R28.
39. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med. 2003;348(16):1546-54.
40. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Med. 2006;34(2):344-53.
41. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. JAMA. 2014;311(13):1308-16.
42. Esper AM, Martin GS. Extending international sepsis epidemiology: the impact of organ dysfunction. Crit Care. 2009;13(1):120.
43. Blanco J, Muriel-Bombin A, Sagredo V, Taboada F, Gandia F, Tamayo L, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a spanish multicentre study. Crit Care. 2008;12(6):R158.
44. Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. Crit Care. 2006;10(2):R42.
45. Danai PA, Sinha S, Moss M, Haber MJ, Martin GS. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. Crit Care Med. 2007;35(2):410-5.
46. Linde-Zwirble WT, Angus DC. Severe sepsis epidemiology: sampling, selection, and society. Crit Care. 2004;8(4):222-6.
47. Beale R, Reinhart K, Brunkhorst FM, Dobb G, Levy M, Martin G, et al. Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis (PROGRESS): lessons from an international sepsis registry. Infection. 2009;37(3):222-32.
48. Taniguchi LU, Bierrenbach A, Toscano CM, Schettino G, Azevedo L. Sepsis-related deaths in Brazil: an analysis of the national mortality registry from 2002 to 2010. Crit Care. 2014;18(6):608.
49. Silva E, Pedro Mde A, Sogayar AC, Mohovic T, Silva CL, Janiszewski M, et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). Crit Care. 2004;8(4):R251-60.
50. Conde KA, Silva E, Silva CO, Ferreira E, Freitas FG, Castro I, et al. Differences in sepsis treatment and outcomes between public and private hospitals in Brazil: a multicenter observational study. PloS One. 2013;8(6):e64790.
51. Whittaker SA, Mikkelsen ME, Gaieski DF, Koshy S, Kean C, Fuchs BD. Severe sepsis cohorts derived from claims-based strategies appear to be biased toward a more severely ill patient population. Crit Care Med. 2013;41(4):945-53.
52. Esper A, Martin GS. Is severe sepsis increasing in incidence and severity? Crit Care Med. 2007;35(5):1414-5.
53. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. JAMA. 1995;273(2):117-23.
54. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis*. Crit Care Med. 2014;42(3):625-31.
55. Miller RR, 3rd, Dong L, Nelson NC, Brown SM, Kuttler KG, Probst DR, et al. Multicenter implementation of a severe sepsis and septic shock treatment bundle. Am J Resp Crit Care Med. 2013;188(1):77-82.
56. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. Crit Care Med. 2012;40(3):754-61.
57. Winters BD, Eberlein M, Leung J, Needham DM, Pronovost PJ, Sevransky JE. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. Crit Care Med. 2010;38(5):1276-83.
58. Nesseler N, Defontaine A, Launey Y, Morcet J, Malledant Y, Seguin P. Long-term mortality and quality of life after septic shock: a follow-up observational study. Intensive Care Med. 2013;39(5):881-8.
59. Wang T, Derhovanessian A, De Cruz S, Belperio JA, Deng JC, Hoo GS. Subsequent infections in survivors of sepsis: epidemiology and outcomes. J Intensive Care Med. 2014;29(2):87-95.
60. Prescott HC, Langa KM, Liu V, Escobar GJ, Iwashyna TJ. Increased 1-year healthcare use in survivors of severe sepsis. Am J Respir Crit Care Med. 2014;190(1):62-9.
61. Rosenberger CM, Finlay BB. Phagocyte sabotage: disruption of macrophage signalling by bacterial pathogens. Nat Rev Mol Cell Biol. 2003;4(5):385-96.
62. Sharshar T, Mazeraud A, Verdonk F, Chretien F. Brain perfusion in sepsis or to resolve the macro part of the micro. Crit Care Med. 2014;42(2):485-6.
63. Zampieri FG, Park M, Machado FS, Azevedo LC. Sepsis-associated encephalopathy: not just delirium. Clinics (São Paulo). 2011;66(10):1825-31.
64. Adam N, Kandelman S, Mantz J, Chretien F, Sharshar T. Sepsis-induced brain dysfunction. Exp Rev Anti Infect Ther. 2013;11(2):211-21.
65. Annane D, Sharshar T. Cognitive decline after sepsis. Lancet Respir Med. 2015;3(1):61-9.
66. Sonneville R, Verdonk F, Rauturier C, Klein IF, Wolff M, Annane D, et al. Understanding brain dysfunction in sepsis. Ann Intens Care. 2013;3(1):15.
67. Gofton TE, Young GB. Sepsis-associated encephalopathy. Nature Rev Neurol. 2012;8(10):557-66.
68. Brown SM, Tate Q, Jones JP, Knox DB, Kuttler KG, Lanspa M, et al. Initial fractal exponent of heart rate variability is associated with success of early resuscitation

in patients with severe sepsis or septic shock: a prospective cohort study. J Crit Care. 2013;28(6):959-63.
69. Chang YT, Wann SR, Tsai JS, Kao CH, Lee PT, Huang NC, et al. The role of autonomic nervous system function in hypothermia-mediated sepsis protection. Am J Emerg Med. 2013;31(2):375-80.
70. Antonucci E, Fiaccadori E, Donadello K, Taccone FS, Franchi F, Scolletta S. Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment. J Crit Care. 2014;29(4):500-11.
71. Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, Landesberg G, Benedetto U, Foex P, et al. Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2015.
72. Mourad M, Chow-Chine L, Faucher M, Sannini A, Brun JP, de Guibert JM, et al. Early diastolic dysfunction is associated with intensive care unit mortality in cancer patients presenting with septic shock. Brit J Anaesth. 2014;112(1):102-9.
73. Brown SM, Pittman JE, Hirshberg EL, Jones JP, Lanspa MJ, Kuttler KG, et al. Diastolic dysfunction and mortality in early severe sepsis and septic shock: a prospective, observational echocardiography study. Crit Ultrasound J. 2012;4(1):8.
74. Landesberg G, Gilon D, Meroz Y, Georgieva M, Levin PD, Goodman S, et al. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. Euro Heart J. 2012;33(7):895-903.
75. Sturgess DJ, Marwick TH, Joyce C, Jenkins C, Jones M, Masci P, et al. Prediction of hospital outcome in septic shock: a prospective comparison of tissue Doppler and cardiac biomarkers. Crit Care. 2010;14(2):R44.
76. Orde SR, Pulido JN, Masaki M, Gillespie S, Spoon JN, Kane GC, et al. Outcome prediction in sepsis: speckle tracking echocardiography based assessment of myocardial function. Crit Care. 2014;18(4):R149.
77. Sharawy N. Vasoplegia in septic shock: do we really fight the right enemy? J Crit Care. 2014;29(1):83-7.
78. FP. L. Manifestações clínicas – Caracterização inicial da doença. Barueri: Manole, 2007.
79. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA. 2012;307(23):2526-33.
80. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. Int Care Med. 2004;30(1):51-61.
81. Kanczkowski W, Sue M, Zacharowski K, Reincke M, Bornstein SR. The role of adrenal gland microenvironment in the HPA axis function and dysfunction during sepsis. Mol Cell Endocrinol. 2015;408:241-8.
82. Economidou F, Douka E, Tzanela M, Nanas S, Kotanidou A. Thyroid function during critical illness. Hormones (Athens). 2011;10(2):117-24.
83. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med. 2009; 360(13):1283-97.
84. Bakker J, Nijsten MW, Jansen TC. Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients. Ann Int Care. 2013;3(1):12.
85. van Leeuwen HJ, Heezius EC, Dallinga GM, van Strijp JA, Verhoef J, van Kessel KP. Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis. Crit Care Med. 2003; 31(5):1359-66.
86. Russell JA. Management of sepsis. N Engl J Med. 2006;355(16):1699-713.
87. Zeng X, McMahon GM, Brunelli SM, Bates DW, Waikar SS. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. CJASN. 2014;9(1):12-20.
88. Prowle JR, Bellomo R. Sepsis-Associated Acute Kidney Injury: Macrohemodynamic and Microhemodynamic Alterations in the Renal Circulation. Semin Nephrology. 2015;35(1):64-74.
89. Zarjou A, Agarwal A. Sepsis and acute kidney injury. JASN. 2011;22(6):999-1006.
90. Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. Lancet. 2004;364(9433):545-8.
91. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. Lancet. 2002;360(9328):219-23.
92. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. Virulence. 2014;5(1):66-72.
93. Baue AE. MOF, MODS, and SIRS: what is in a name or an acronym? Shock (Augusta). 2006;26(5):438-49.
94. Cavallazzi R, Bennin CL, Hirani A, Gilbert C, Marik PE. Is the band count useful in the diagnosis of infection? An accuracy study in critically ill patients. J Inten Care Med. 2010;25(6):353-7.
95. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. N Engl J Med. 2012; 366(22):2055-64.
96. Sandquist M, Wong HR. Biomarkers of sepsis and their potential value in diagnosis, prognosis and treatment. Expert Rev Clin Immunol. 2014;10(10):1349-56.
97. Su CP, Chen TH, Chen SY, Ghiang WC, Wu GH, Sun HY, et al. Predictive model for bacteremia in adult patients with blood cultures performed at the emergency department: a preliminary report. J Microbiol Immunol Infect. 2011;44(6):449-55.
98. Tromp M, Lansdorp B, Bleeker-Rovers CP, Gunnewiek JM, Kullberg BJ, Pickkers P. Serial and panel analyses of biomarkers do not improve the prediction of bacteremia compared to one procalcitonin measurement. J infection. 2012;65(4):292-301.
99. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2013;13(5):426-35.
100. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. Arch Int Med. 2011;171(15):1322-31.
101. Brodska H, Malickova K, Adamkova V, Benakova H, Stastna MM, Zima T. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate Gram-negative sepsis from Gram-positive and fungal sepsis. Clin Exper Med. 2013;13(3):165-70.
102. Koivula I, Hamalainen S, Jantunen E, Pulkki K, Kuittinen T, Nousiainen T, et al. Elevated procalcitonin predicts Gram-negative sepsis in haematological patients with febrile neutropenia. Scan J Infec Dis. 2011;43(6-7):471-8.
103. Matthaiou DK, Ntani G, Kontogiorgi M, Poulakou G, Armaganidis A, Dimopoulos G. An ESICM systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms in adult critically ill patients. Int Care Med. 2012;38(6):940-9.
104. Kopterides P, Siempos, II, Tsangaris I, Tsantes A, Armaganidis A. Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Care Med. 2010;38(11):2229-41.
105. Schuetz P, Maurer P, Punjabi V, Desai A, Amin DN, Gluck E. Procalcitonin decrease over 72 hours in US Crit Care units predicts fatal outcome in sepsis patients. Crit Care. 2013;17(3):R115.
106. Jeong SJ, Song YG, Kim CO, Kim HW, Ku NS, Han SH, et al. Measurement of plasma sTREM-1 in patients with severe sepsis receiving early goal-directed therapy and evaluation of its usefulness. Shock (Augusta, Ga). 2012;37(6):574-8.
107. Wu Y, Wang F, Fan X, Bao R, Bo L, Li J, et al. Accuracy of plasma sTREM-1 for sepsis diagnosis in systemic inflammatory patients: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2012;16(6):R229.
108. Su L, Han B, Liu C, Liang L, Jiang Z, Deng J, et al. Value of soluble TREM-1, procalcitonin, and C-reactive protein serum levels as biomarkers for detecting bacteremia among sepsis patients with new fever in intensive care units: a prospective cohort study. BMC Infec Dis. 2012;12:157.
109. Gaini S, Koldkjaer OG, Pedersen C, Pedersen SS. Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study. Crit Care. 2006;10(2):R53.
110. Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Schmidt J, Braun GG. Lipopolysaccharide-binding protein for monitoring of postoperative sepsis: complemental to C-reactive protein or redundant? PloS One. 2011;6(8):e23615.
111. Sakr Y, Burgett U, Nacul FE, Reinhart K, Brunkhorst F. Lipopolysaccharide binding protein in a surgical intensive care unit: a marker of sepsis? Crit Care Med. 2008;36(7):2014-22.
112. de Montmollin E, Annane D. Year in review 2013: Crit Care-sepsis. Crit Care. 2014;18(5):578.
113. Prucha M, Bellingan G, Zazula R. Sepsis biomarkers. Clin Chim Acta. 2015; 440(0):97-103.
114. Marik PE. Don't miss the diagnosis of sepsis! Crit Care. 2014;18(5):529.
115. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2001;345(19):1368-77.
116. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. N Engl J Med. 2014;370(18):1683-93.
117. Marik PE. Iatrogenic salt water drowning and the hazards of a high central venous pressure. Ann Int Care. 2014;4:21.
118. Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Stress hyperlactataemia: present understanding and controversy. Lancet Diab Endocrinol. 2014;2(4):339-47.
119. Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Sepsis-associated hyperlactatemia. Crit Care. 2014;18(5):503.
120. Regnier MA, Raux M, Le Manach Y, Asencio Y, Gaillard J, Devilliers C, et al. Prognostic significance of blood lactate and lactate clearance in trauma patients. Anesthesiology. 2012;117(6):1276-88.
121. Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, Arnold RC, Schorr C, Milcarek B, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. Int Care Med. 2007;33(6):970-7.
122. Nichol AD, Egi M, Pettila V, Bellomo R, French C, Hart G, et al. Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: a retrospective multicentre study. Crit Care. 2010;14(1):R25.
123. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. Crit Care Med. 2009;37(5):1670-7.
124. Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. N Engl J Med. 2014; 371(16):1496-506.
125. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. N Engl J Med. 2015;372(14):1301-11.
126. Swaminathan S, Rosner MH, Okusa MD. Emerging Therapeutic Targets of Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. Sem Nephrol. 2015;35(1):38-54.
127. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med. 2006;34(6): 1589-96.
128. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. Crit Care Med. 2014;42(8):1749-55.

129. Jones AE, Puskarich MA. The Surviving Sepsis Campaign guidelines 2012: update for emergency physicians. Ann Emerg Med. 2014;63(1):35-47.
130. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. Chest. 2000;118(1):146-55.
131. Garnacho-Montero J, Gutierrez-Pizarraya A, Escoresca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernandez-Delgado E, Herrera-Melero I, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. Int Care Med. 2014;40(1):32-40.
132. Silva BN, Andriolo RB, Atallah AN, Salomao R. De-escalation of antimicrobial treatment for adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. The Cochrane database of systematic reviews. 2013;3:Cd007934.
133. Joung MK, Lee JA, Moon SY, Cheong HS, Joo EJ, Ha YE, et al. Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia. Crit Care. 2011;15(2):R79.
134. Bassetti M, De Waele JJ, Eggimann P, Garnacho-Montero J, Kahlmeter G, Menichetti F, et al. Preventive and therapeutic strategies in critically ill patients with highly resistant bacteria. Intensive Care Med. 2015.
135. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Am J Inf Control. 2011;39(4 Suppl 1):S1-34.
136. Boyer A, Vargas F, Coste F, Saubusse E, Castaing Y, Gbikpi-Benissan G, et al. Influence of surgical treatment timing on mortality from necrotizing soft tissue infections requiring intensive care management. Intensive Care Med. 2009; 35(5):847-53.
137. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med. 2004;350(22):2247-56.
138. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. N Engl J Med. 2014;370(15):1412-21.
139. Bakker J, Perner A, Timsit JF. Evaluation of 7.5 years of Surviving Sepsis Campaign Guidelines. Intensive Care Med. 2015;41(1):151-3.
140. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Aneman A, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. N Engl J Med. 2012;367(2):124-34.
141. Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, Heels-Ansdell D, Thabane L, Fox-Robichaud A, et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. Ann Int Med. 2014;161(5):347-55.
142. Patel A, Laffan MA, Waheed U, Brett SJ. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. BMJ. 2014;349:g4561.
143. Hilton AK, Bellomo R. A critique of fluid bolus resuscitation in severe sepsis. Crit Care. 2012;16(1):302.
144. Hilton AK, Bellomo R. Totem and taboo: fluids in sepsis. Crit Care. 2011;15(3):164.
145. Rehberg S, Yamamoto Y, Sousse L, Bartha E, Jonkam C, Hasselbach AK, et al. Selective V(1a) agonism attenuates vascular dysfunction and fluid accumulation in ovine severe sepsis. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2012;303(10):H1245-54.
146. Bruegger D, Schwartz L, Chappell D, Jacob M, Rehm M, Vogeser M, et al. Release of atrial natriuretic peptide precedes shedding of the endothelial glycocalyx equally in patients undergoing on- and off-pump coronary artery bypass surgery. Basic Res Cardiol. 2011;106(6):1111-21.
147. Sirvent JM, Ferri C, Baro A, Murcia C, Lorencio C. Fluid balance in sepsis and septic shock as a determining factor of mortality. Am J Emerg Med. 2015; 33(2):186-9.
148. Avila MO, Rocha PN, Zanetta DM, Yu L, Burdmann Ede A. Water balance, acute kidney injury and mortality of intensive care unit patients. J Bras Nefrologia. 2014;36(3):379-88.
149. Prowle JR, Kirwan CJ, Bellomo R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. Nat Rev Nephrol. 2014;10(1):37-47.
150. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. N Engl J Med. 2011;364(26):2483-95.
151. Kox M, Pickkers P. "Less is more" in critically ill patients: not too intensive. JAMA Int Med. 2013;173(14):1369-72.
152. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, Voipio-Pulkki LM, Pettila V. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. Intensive Care Med. 2005; 31(8):1066-71.
153. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. N Engl J Med. 2014; 370(17):1583-93.
154. Panwar R, Lanyon N, Davies AR, Bailey M, Pilcher D, Bellomo R. Mean perfusion pressure deficit during the initial management of shock--an observational cohort study. J Crit Care. 2013;28(5):816-24.
155. Mehta S, Granton J, Gordon AC, Cook DJ, Lapinsky S, Newton G, et al. Cardiac ischemia in patients with septic shock randomized to vasopressin or norepinephrine. Crit Care. 2013;17(3):R117.
156. Hamzaoui O, Georger JF, Monnet X, Ksouri H, Maizel J, Richard C, et al. Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life-threatening hypotension. Crit Care. 2010;14(4):R142.
157. Morelli A, Ertmer C, Lange M, Dunser M, Rehberg S, Van Aken H, et al. Effects of short-term simultaneous infusion of dobutamine and terlipressin in patients with septic shock: the DOBUPRESS study. British J Anaesthesia. 2008;100(4): 494-503.
158. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, Lange M, Orecchioni A, Cecchini V, et al. Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): a randomized, controlled pilot study. Crit Care. 2009;13(4):R130.
159. Abid O, Akca S, Haji-Michael P, Vincent JL. Strong vasopressor support may be futile in the intensive care unit patient with multiple organ failure. Crit Care Med. 2000;28(4):947-9.
160. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis*. Crit Care Med. 2012; 40(3):725-30.
161. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, Lipman J, Ramakrishnan N, Santamaria J. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. Intensive Care Med. 2008;34(12):2226-34.
162. Havel C, Arrich J, Losert H, Gamper G, Mullner M, Herkner H. Vasopressors for hypotensive shock. Cochrane Database. 2011(5):Cd003709.
163. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. Crit Care Med. 2008;36(6):1701-6.
164. Jentzer JC, Coons JC, Link CB, Schmidhofer M. Pharmacotherapy Update on the Use of Vasopressors and Inotropes in the Intensive Care Unit. J Cardiovascr Pharmacol Ther. 2015;20(3):249-60 .
165. Mallat J, Benzidi Y, Salleron J, Lemyze M, Gasan G, Vangrunderbeeck N, et al. Time course of central venous-to-arterial carbon dioxide tension difference in septic shock patients receiving incremental doses of dobutamine. Intensive Care Med. 2014;40(3):404-11.
166. Bouferrache K, Amiel JB, Chimot L, Caille V, Charron C, Vignon P, et al. Initial resuscitation guided by the Surviving Sepsis Campaign recommendations and early echocardiographic assessment of hemodynamics in intensive care unit septic patients: a pilot study. Crit Care Med. 2012;40(10):2821-7.
167. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, Wernerman J, Guttormsen AB, Karlsson S, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. N Engl J Med. 2014;371(15):1381-91.
168. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*. Ann Int Med. 2012;157(1):49-58.
169. Retter A, Wyncoll D, Pearse R, Carson D, McKechnie S, Stanworth S, et al. Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients. British J Haematology. 2013;160(4):445-64.
170. Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. JAMA. 1993;269(23):3024-9.
171. Larsen R, Gozzelino R, Jeney V, Tokaji L, Bozza FA, Japiassu AM, et al. A central role for free heme in the pathogenesis of severe sepsis. Sci Transl Med. 2010; 2(51):51a71.
172. Janz DR, Bastarache JA, Peterson JF, Sills G, Wickersham N, May AK, et al. Association between cell-free hemoglobin, acetaminophen, and mortality in patients with sepsis: an observational study. Crit Care Med. 2013;41(3):784-90.
173. Fuller BM, Gajera M, Schorr C, Gerber D, Dellinger RP, Parrillo J, et al. The impact of packed red blood cell transfusion on clinical outcomes in patients with septic shock treated with early goal directed therapy. Indian J Crit Care Med. 2010;14(4):165-9.
174. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. Crit Care Med. 2008;36(9):2667-74.
175. Shander A, Fink A, Javidroozi M, Erhard J, Farmer SL, Corwin H, et al. Appropriateness of allogeneic red blood cell transfusion: the international consensus conference on transfusion outcomes. Transf Med Rev. 2011;25(3):232-46.e53.
176. Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Crit Care Med. Crit Care Med. 2008;36(6):1937-49.
177. Annane D, Bellissant E, Sebille V, Lesieur O, Mathieu B, Raphael JC, et al. Impaired pressor sensitivity to noradrenaline in septic shock patients with and without impaired adrenal function reserve. British J Clin Pharmacol. 1998;46(6):589-97.
178. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Bruegger D, Rehm M, Conzen P, et al. Hydrocortisone preserves the vascular barrier by protecting the endothelial glycocalyx. Anesthesiology. 2007;107(5):776-84.
179. Park HY, Suh GY, Song JU, Yoo H, Jo IJ, Shin TG, et al. Early initiation of low-dose corticosteroid therapy in the management of septic shock: a retrospective observational study. Crit Care. 2012;16(1):R3.
180. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA. 2002;288(7):862-71.
181. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. N Engl J Med. 2008;358(2):111-24.
182. Marik PE. Glucocorticoids in sepsis: dissecting facts from fiction. Crit Care. 2011;15(3):158.
183. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Confalonieri M, De Gaudio R, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. JAMA. 2009;301(22):2362-75.
184. Torgersen C, Luckner G, Schroder DC, Schmittinger CA, Rex C, Ulmer H, et al. Concomitant arginine-vasopressin and hydrocortisone therapy in severe septic shock: association with mortality. Intensive Care Med. 2011;37(9):1432-7.

185. Russell JA, Walley KR, Gordon AC, Cooper DJ, Hebert PC, Singer J, et al. Interaction of vasopressin infusion, corticosteroid treatment, and mortality of septic shock. Crit Care Med. 2009;37(3):811-8.
186. Martin-Loeches I, de Haro C, Dellinger RP, Ferrer R, Phillips GS, Levy MM, et al. Effectiveness of an inspiratory pressure-limited approach to mechanical ventilation in septic patients. Euro Respir J. 2013;41(1):157-64.
187. Agerstrand CL, Bacchetta MD, Brodie D. ECMO for adult respiratory failure: current use and evolving applications. ASAIO J. 2014;60(3):255-62.
188. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med. 2001; 345(19):1359-67.
189. Song F, Zhong LJ, Han L, Xie GH, Xiao C, Zhao B, et al. Intensive insulin therapy for septic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. BioMed Res Int. 2014;2014:698265.
190. Krinsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. Crit Care Med. 2008;36(11):3008-13.
191. Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, Manns B, Tonelli M. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. JAMA. 2008; 299(7):793-805.
192. Schneider AG, Bellomo R, Bagshaw SM, Glassford NJ, Lo S, Jun M, et al. Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2013;39(6):987-97.
193. Bruenger F, Kizner L, Weile J, Morshuis M, Gummert JF. First successful combination of ECMO with cytokine removal therapy in cardiogenic septic shock: a case report. Int J Artif Organs. 2015;38(2):113-6.
194. Rimmele T, Kellum JA. High-volume hemofiltration in the intensive care unit: a blood purification therapy. Anesthesiology. 2012;116(6):1377-87.
195. Myburgh JA. Fluid resuscitation in acute medicine: what is the current situation? J Int Med. 2015;277(1):58-68.
196. Cariou A, Vinsonneau C, Dhainaut JF. Adjunctive therapies in sepsis: an evidence-based review. Crit Care Med. 2004;32(11 Suppl):S562-70.
197. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med. 2001;344(10):699-709.
198. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. JAMA. 2001;286(15):1869-78.
199. Abraham E, Reinhart K, Opal S, Demeyer I, Doig C, Rodriguez AL, et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. JAMA. 2003;290(2):238-47.
200. Annane D, Vignon P, Renault A, Bollaert PE, Charpentier C, Martin C, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. Lancet. 2007;370(9588):676-84.
201. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hebert PC, Cooper DJ, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. N Engl J Med. 2008;358(9):877-87.
202. Annane D, Cariou A, Maxime V, Azoulay E, D'Honneur G, Timsit JF, et al. Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial. JAMA. 2010;303(4):341-8.
203. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med. 2008;358(2):125-39.
204. Opal SM, Laterre PF, Francois B, LaRosa SP, Angus DC, Mira JP, et al. Effect of eritoran, an antagonist of MD2-TLR4, on mortality in patients with severe sepsis: the ACCESS randomized trial. JAMA. 2013;309(11):1154-62.
205. Suter PM. Xigris is withdrawn from the market. A 10 year odyssey. Minerva Anestesiol. 2011;77(12):1128-9.
206. Oliveira RP, Velasco I, Soriano FG, Friedman G. Clinical review: Hypertonic saline resuscitation in sepsis. Crit Care. 2002;6(5):418-23.
207. Spronk PE, Ince C, Gardien MJ, Mathura KR, Oudemans-van Straaten HM, Zandstra DF. Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. Lancet. 2002;360(9343):1395-6.
208. Rice TW, Bernard GR. Therapeutic intervention and targets for sepsis. Ann Rev Med. 2005;56:225-48.
209. Sritharan K, Thompson H. Understanding the metabolic response to trauma. British J hospital medicine (London, England : 2005). 2009;70(10):M156-8.
210. Velasco IT, Silva FP, Soriano FG. Resposta inflamatória sistêmica no paciente cirúrgico. In: Gama-Rodrigues JJ, Machado MCC, Rasslan S. Tratado de Clínica Cirúrgica do HCFMUSP. Barueri: Manole, 2007.
211. Prescott HC, Langa KM, Iwashyna TJ. Readmission diagnoses after hospitalization for severe sepsis and other acute medical conditions. JAMA. 2015; 313(10):1055-7.
212. Labelle A, Juang P, Reichley R, Micek S, Hoffmann J, Hoban A, et al. The determinants of hospital mortality among patients with septic shock receiving appropriate initial antibiotic treatment*. Crit Care Med. 2012;40(7): 2016-21.
213. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Trucchi C, De Pascale G, et al. A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. Intensive Care Med. 2014;40(6):839-45.
214. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. N Engl J Med. 1987;317(11):659-65.
215. Johnson MT, Reichley R, Hoppe-Bauer J, Dunne WM, Micek S, Kollef M. Impact of previous antibiotic therapy on outcome of Gram-negative severe sepsis. Crit Care Med. 2011;39(8):1859-65.

Infecção no Paciente em Terapia Intensiva

6

Evelyne Santana Girão
Lauro Perdigão Neto
Renata Desordi Lobo
Elisa Teixeira Mendes
Maura Salaroli de Oliveira
Silvia Figueiredo Costa

SUMÁRIO

Introdução

Embora as unidades de terapia intensiva (UTI) representem 5 a 10% dos leitos hospitalares, estima-se que nelas ocorram 25% das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS). Pacientes internados em UTI têm risco 5 a 10 vezes maior de desenvolver IRAS do que aqueles internados em outras unidades do hospital. Essa maior suscetibilidade à infecção decorre de vários fatores, entre eles: (1) gravidade da doença de base, presença de comorbidades, hospitalização prolongada e uso de antimicrobianos; (2) maior utilização de dispositivos invasivos, como ventilação mecânica, cateteres intravasculares e sondas vesicais; e (3) proporção inadequada entre o número de pacientes e funcionários nas UTI.

Segundo dados americanos, pneumonias associadas à ventilação mecânica, infecções de corrente sanguínea (ICS) relacionadas a cateter venoso central (CVC) e infecções urinárias relacionadas a cateter vesical correspondem a mais de 80% das IRAS. A distribuição das infecções por sítio sofre variações entre as unidades, e até em uma mesma unidade no decorrer do tempo, de acordo com as suas características. Alguns estudos mostram sazonalidade dos agentes etiológicos das IRAS, com aumento das infecções por Gram-negativos em particular *Acinetobacter* spp. e *Pseudomonas aeruginosa* durante o verão. A temperatura da UTI também é fundamental, conforme evidenciado por estudos que demonstram o aumento das taxas de IRAS em unidades não climatizadas.

Dados coletados de 112 UTI americanas, de 1992 e 1997, evidenciam que as IRAS ocorreram em 7,8% dos pacientes internados (14.177 de 181.993 pacientes), correspondendo à densidade de incidência de 19,8 episódios a cada 1.000 pacientes por dia. Infecções de trato urinários (ITU) foram as mais comuns (31%), com 95% ocorrendo em pacientes com cateter vesical de demora. Pneumonias representaram 27% das IRAS, 86% das quais associadas à ventilação mecânica, e as ICS corresponderam a 19%, das quais 87% foram relacionadas a CVC.

Infecção de corrente sanguínea

As infecções relacionadas ao acesso vascular estão entre as IRAS mais comuns, correspondendo a 15% de todas elas. Estima-se que 60% das infecções de corrente sanguínea (ICS) hospitalares sejam associadas a algum dispositivo intravascular. Nos Estados Unidos, as ICS ocorrem em 3 a 7% de todos pacientes portadores de CVC, resultando em aproximadamente 80 mil ICS por ano, e com mortalidade atribuível de 4 e 20%.

São vários os fatores de risco para o desenvolvimento de ICS relacionadas a CVC; o tipo de dispositivo utilizado, o material de fabricação, o local de inserção, a experiência de quem faz o procedimento, a frequência com que o CVC é manipulado, o tempo de inserção e as características do paciente.

Vários estudos, utilizando diferentes metodologias, avaliaram o impacto das ICS hospitalares na evolução dos pacientes. Em uma UTI cirúrgica americana, os autores encontraram mortalidade 35% maior em pacientes com

ICS hospitalar em comparação com seus controles. Outro estudo europeu incluiu 1.417 UTI de 17 países e evidenciou que pacientes que adquiriam tal infecção na UTI tinham risco quase 2 vezes maior de evoluir para óbito.

A mortalidade atribuída às ICS hospitalares, definida como aquela diretamente associada à infecção, é variável nos diversos estudos. Resultados controversos decorrem, em parte, das dificuldades na definição, com utilização de critérios diferentes entre os autores. Na maioria dos estudos, a mortalidade atribuída à ICS refere-se ao óbito ocorrido até 14 dias do episódio, sem outra causa aparente. As inúmeras comorbidades dos pacientes, porém, além da presença de outras tantas variáveis, constituem fatores de confusão nessa análise. Dessa maneira, conclui-se que a mortalidade geral associada à ICS hospitalar é elevada, variando de 12 a 80%, assim como a mortalidade atribuída estimada em 27%. Sabe-se ainda, que tais infecções aumentam o tempo e os custos da hospitalização. A mortalidade também é associada ao agente etiológico (sendo maior entre as bactérias multidroga resistentes e *Candida* spp.), ao início da antibioticoterapia apropriada de acordo com a sensibilidade do agente e a troca do CVC, quando indicado.

As ICS podem ser classificadas como primárias ou secundárias. As ICS primárias são as que não possuem foco de infecção identificado. As ICS provenientes de cateteres intravasculares são classificadas como ICS primárias. São classificadas como secundárias quando o microrganismo isolado na hemocultura se origina de infecção em outro sítio (p. ex., pneumonia, meningite, infecção do sítio cirúrgico). Considera-se ICS laboratorialmente confirmada associada ao CVC se o paciente portar CVC no momento do diagnóstico, ou se o diagnóstico ocorrer em até 48 horas após sua remoção. Nesse caso, há o isolamento do mesmo microrganismo em hemocultura e em valores significativos (> 15 UFC) como colonizante do cateter. Pode se manifestar como febre, hipotermia, calafrios, na ausência de qualquer sinal no local de inserção. Infecção no local de inserção do cateter (óstio) se apresenta com secreção purulenta, hiperemia no local da inserção ou febre.

Inúmeros estudos apontaram os cocos Gram-positivos, basicamente *Staphylococcus* coagulase negativos (SCN), *S. aureus* e enterococos, como os principais agentes de ICS hospitalar na Europa e nos Estados Unidos. Ao avaliar 2.563 ICS em 16 hospitais brasileiros (Brazilian SCOPE), Marra et al.[40], em 2011, entretanto, observaram predomínio dos bacilos Gram-negativos (58,5%) como agentes etiológicos das ICS, sendo o *S. aureus* (15,4%) o agente etiológico mais isolado, seguido de SCN (13,8%), *Klebsiella* spp. (13,2%), *Acinetobacter* spp. (12,5%) e *P. aeruginosa* (8,9%). *Candida* spp. foi o sétimo agente, com um predomínio de espécies não *albicans* (65,7%). A mortalidade geral foi de 40%, variando de 31% nas ICS por *S. aureus*, 32% para SCN, chegando a 52% para *Acinetobacter* spp. e 68,8% para *Candida* spp. Nesse estudo, 49% das ICS ocorreram nas UTI, sendo o CVC presente em 70% dos pacientes. Elevadas taxas de resistência antimicrobiana foram identificadas, principalmente nas *Klebsiella* spp., *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp.

Vários são os mecanismos envolvidos na fisiopatogenia das infecções relacionadas a CVC. Estudos com microscopia eletrônica têm demonstrado que quase todos os CVC são colonizados por microrganismos, mesmo aqueles com culturas negativas. Os microrganismos podem ter acesso ao cateter durante a inserção; a partir da colonização da pele periorifício de entrada; da contaminação do *hub* (conexão entre o sistema de infusão e o acesso vascular); do uso de soluções contaminadas ou por via hematogênica, de um foco infeccioso à distância. Em

Tabela 1. Porcentagem de patógenos isolados de infecções de corrente sanguínea hospitalares em diferentes séries

Patógeno	Cockerill et al.[8], 1997 (1989-1992, n = 9.109)	Wisplinghoff et al.[76], 2004 (1995-2002, n = 20.978)	Gaynes et al.[23], 2005 NNISS, CDC (2003, n = 2351)	Girão et al.[24], 2008, HCFMUSP (1998-2003, n = 1.286)	Marra et al.[40], 2011 (Brazilian SCOPE) (2007-2010, n = 2.563)
S. coagulase negativo	10,4	31,3	42,9	11	13,8
S. aureus	18,4	20,2	14,3	24,3	15,4
Enterococcus spp.	6,2	9,4	14,5	7,6	4,5
Candida spp.	14	9,0	NR	5,7	5,6
E. coli	11,1	5,6	3,3	1,2	NR
Streptococcus viridans	3,2	NR	NR	NR	NR
Pseudomonas spp.	4,3	4,3	3,4	8,2	8,9
Klebsiella spp.	5,2	4,8	4,2	7,7	13,2
Enterobacter spp.	3,8	3,9	4,4	0,6	6,1
Acinetobacter spp.	NR	1,3	2,4	19,2	12,5
Outros BGN	6,2	1,7	6,1	5,1	5,1
Outros	17,2	NR	4,5	NR	NR
Polimicrobiana	NR	NR	NR	14%	5

CVC de curta permanência, a progressão microbiana geralmente ocorre pela superfície externa, a partir da pele no sítio de inserção. Por outro lado, as infecções relacionadas a cateteres de longa permanência estão mais associadas à contaminação do *hub*, durante a manipulação, com disseminação dos agentes pela superfície endoluminal. Aproximadamente 65% das ICS-CVC se originam da flora cutânea do paciente, 30% da contaminação das conexões e 5% de outras vias.

Determinantes importantes na patogênese das ICS-CVC incluem características do cateter, do paciente e dos fatores de virulência do microrganismo infectante. Estudos *in vitro* mostram que cateteres cloreto de polivinil e polietileno são menos resistentes à aderência microbiana que os de silicone ou poliuretano. Alguns materiais possuem mais irregularidades na superfície, facilitando a aderência de certos agentes, como SCN, *P. aeruginosa* e *Candida* spp. Outros têm propriedades trombogênicas, predispondo à maior colonização e posterior infecção. Proteínas derivadas do hospedeiro são depositadas na superfície dos cateteres, facilitando também a adesão. *Staphylococcus aureus* aderem firmemente à fibronectina, fibrinogênio e laminina. Em contraste, *Staphylococcus epidermidis* aderem apenas à fibronectina. O biofilme funciona como uma barreira à penetração dos antibióticos, facilitando a inativação do antibiótico por enzimas e propiciando a transferência de material genético entre as bactérias e os fungos.

Um dos principais fatores de risco para infecção relacionada a CVC é a duração da cateterização, com aumento linear da incidência quanto maior for o tempo de permanência do cateter. Tal risco parece aumentar significativamente entre o 15º e 17º dia após sua implantação.

Entre os fatores de risco para ICS-CVC relacionados ao paciente destacam-se: extremos de idade (inferior a 1 ano ou superior a 60 anos), imunodepressão, doenças que levam à perda da integridade epitelial (como psoríase e queimaduras), presença de foco infeccioso à distância, gravidade da doença de base, alterações na flora cutânea da região periorificial relacionadas à pressão seletiva exercida pelos antibióticos e tempo de hospitalização prévia.

O cuidado adequado na inserção e na manutenção dos acessos intravasculares está diretamente associado à redução das ICS-CVC. Várias medidas vêm sendo estudadas, com resultados promissores na redução dessas taxas. Grande parte das ICS-CVC pode ser evitada por meio de programas que enfoquem educação continuada, treinamento dos profissionais de saúde, adesão às recomendações durante a inserção e o manuseio dos cateteres, a vigilância epidemiológica das IRAS e a avaliação dos resultados.

O uso de paramentação cirúrgica estéril, com barreira máxima; a preferência pela veia subclávia; a passagem do CVC guiados por ultrassonografia; a degermação da pele do paciente com clorexidina degermante a 2% seguida da antissepsia em campo ampliado com clorexidina alcoólica a 0,5%; além da manipulação com técnica rigorosa por equipe especializada estão associados a menores taxas de infecção, como já demonstrado em vários estudos.

Quanto às medidas de prevenção relacionadas à manutenção de CVC, recomendam-se: a desinfecção vigorosa da conexão por 5 segundos com clorexidina alcoólica a 0,5% ou álcool a 70% antes da manipulação do CVC; avaliação diária da necessidade de permanência do dispositivo; uso de gaze estéril e fita microporosa nas primeiras 24 horas da passagem do cateter; após esse período, uso preferencial de filme transparente estéril, exceto se o paciente for diaforético ou se houver sangramento; uso de curativo impregnado com clorexidina nos pacientes acima de 2 meses de idade e uso de conector ou capa protetora para cateter contendo antisséptico.

Alguns estudos sugerem a utilização de banho diário com clorexidina degermante em pacientes com idade maior que 2 meses para a redução das taxas de ICS-CVC. Entretanto, o benefício dessa estratégia é controverso quando os principais agentes das ICS-CVC da unidade avaliada forem bacilos Gram-negativos. Em pacientes adultos, o uso de cateter impregnado com antisséptico (clorexidina-sulfadiazina de prata) ou antimicrobiano (rifampicina-minociclina) está indicado quando as taxas de ICS-CVC permanecerem altas, mesmo utilizando boas práticas de cuidados com os acessos vasculares. Alguns estudos sugerem que não há benefício quando a taxa ICS-CVC da unidade é baixa. Outra indicação seria para pacientes com limitada rede de acesso venoso e para pacientes com risco elevado para complicações (p. ex., colocação recente de prótese aórtica ou valva cardíaca).

O uso do *lock* ou terapia do selo de antimicrobiano como medida de prevenção de ICS-CVC está indicado apenas para: pacientes dialíticos ou outros pacientes, como transplantados de medula óssea e síndrome de intestino curto com cateter de longa permanência, paciente com limitada rede venosa e história recorrente de ICS-CVC e pacientes com risco elevado de complicações (colocação recente de prótese aórtica ou valva cardíaca). Recomenda-se também o uso do fator de plasminogênio tecidual recombinante ativado, uma vez por semana, após a hemodiálise em pacientes submetidos a esta por CVC.

Indicações de troca de cateter venoso central

O uso de cateteres deve ser evitado e, quando necessários, deverão ser retirados o mais precocemente possível. Os cateteres levam à formação de biofilmes que são organizados em estruturas complexas compostas por matriz de material de DNA, polissacarídeo e proteína e microrganismos de diferentes espécies. Os biofilmes podem ser produzidos por bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e fungos, como *Candida* spp. Não é necessário fazer a troca de CVC rotineiramente; no entanto, não se recomenda usá-lo por tempo superior a 30 dias. Na suspeita de infecção relacionada ao cateter, deve-se preferencialmente trocar o local de inserção. A troca por fio-guia está indicada quando houver mau funcionamento do cateter ou na suspeita de ICS-CVC em pacientes com dificuldades de acesso venoso ou

com alto risco de complicações. Nesses casos, deve-se enviar a ponta para cultura e, se for positiva, trocar o local de inserção. Também é recomendado trocar de região sempre que houver secreção purulenta no local de inserção.

Diagnóstico e tratamento

Em pacientes com suspeita de infecção associada à CVC, deve ser iniciada antibioticoterapia empírica baseada na epidemiologia da instituição e, posteriormente, ajustada de acordo com o resultado das culturas. Sugere-se que cateteres de curta permanência sejam sempre removidos e enviados para cultura e teste de sensibilidade. O uso de cateteres de longa permanência, de acordo com o agente etiológico e a presença de complicações está esquematizado nas Figuras 1 e 2.

Pneumonia e traqueobronquite associadas à ventilação mecânica

A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) é definida como a pneumonia que se desenvolve após 48 horas do início da ventilação mecânica e ocorre em 9 a 27% dos pacientes submetidos a esse procedimento. De acordo com dados compilados pelo Núcleo de Infecção Hospitalar do Centro de Vigilância Epidemiológica do Estado de São Paulo, a mediana de episódios de PAV no ano de 2013 foi de cerca de 11 infecções para cada 1.000 pacientes em ventilação mecânica ao dia em UTI do Estado de São Paulo. A presença de PAV aumenta a internação hospitalar em média de 7 a 10 dias e eleva o seu custo em, aproximadamente, 40 mil dólares por paciente. Estudos mostram que a ocorrência de PAV está asso-

Paciente com cateter venoso central ou cateter arterial de curta permanência e episódio febril agudo e quadro séptico

- Colher hemoculturas, 2 pares (ao menos 1 periférico)
- Iniciar antimicrobiano (ATM) endovenoso
- Remover o cateter imediatamente e inserir por outra punção ou trocá-lo por fio-guia
- Realizar cultura da ponta do CVC
- Considerar não remoção do CVC somente se paciente sem sinais de gravidade (hipotensão, hipoperfusão e falência de órgãos) e com outro foco infeccioso identificado

Hemocultura negativa e cultura da ponta CVC > 15 UFC

Provável colonização do CVC
- Se *S. aureus*: tratar 5-7 dias e monitorar sinais de infecção, repetindo hemoculturas se necessário
- Outros microrganismos: monitorar para sinais de infecção e repetir hemoculturas se necessário

Hemocultura positiva

SCN
- Remover cateter e tratar com ATM 5-7 dias
- Se CVC mantido, tratar com ATM sistêmico + *lock* de ATM no CVC por 10-14 dias

S. aureus
- Remover cateter e tratar com ATM por > 14 dias
- Atenção para endocardite

Enterococcus spp. / BGN
- Remover cateter e tratar com ATM por 7-14 dias

Candida spp.

Remover cateter e tratar com antifúngicos por 14 dias após a primeira hemocultura negativa

Figura 1. Fluxograma do tratamento de infecção da corrente sanguínea relacionada ao acesso intravascular de curta permanência.

Infecção da corrente sanguínea relacionada a cateter venoso central tunelizado ou implantável (*port*)

Complicada

Não complicada (infecção da corrente sanguínea e febre resolvidas em 72 horas em paciente sem prótese intravascular, sem endocardite ou tromboflebite supurativa e, se *S. aureus*, paciente sem câncer ou imunossupressão)

Infecção do túnel ou da bolsa:
- Remover cateter e tratar com antimicrobianos por 7-10 dias

Tromboflebite séptica, endocardite, osteomielite:
- Remover cateter e tratar com antimicrobianos por 4-6 semanas; para osteomielite por 6-8 semanas

SCN
- Possibilidade* de manter CVC
- Tratar com ATM EV + *lock* ATM** no CVC por 10-14 dias
- Remover CVC se piora clínica, bacteremia persistente ou recidiva
- Investigar complicações

S. aureus
- Remover cateter e tratar com ATM EV por ≥ 14 dias
- Tratar por 4-6 semanas, se condições especiais***

Enterococcus spp.
- Possibilidade* de manter o CVC e tratar com ATM + *lock* de ATM** no CVC por 7-14 dias
- Remover CVC se houver piora clínica, bacteremia persistente ou recidiva
- Investigar complicações

Bacilos Gram-negativos
- Remover CVC e tratar com ATM por 7-14 dias (pp/ *P. aeruginosa*)
- Tentar salvar CVC, tratar com ATM + *lock* de ATM no CVC por 10-14 dias. Se não houver resposta, sacar CVC e tratar com ATM por 10-14 dias
- Investigar complicações

Candida spp.
- Remover CVC e tratar com antifúngicos por 14 dias após a primeira hemocultura negativa

Figura 2. Fluxograma do tratamento de infecção da corrente sanguínea relacionada ao acesso intravascular de longa permanência.

* Dar sempre preferência para retirada do CVC. A lockterapia é recomendada somente nos casos de impossibilidade de retirada do dispositivo.

** A lockterapia deve sempre ser acompanhada do ATM endovenoso.

*** Imunossupressão, diabete, dispositivos implantáveis (marca-passo, prótese vascular), endocardite, tromboflebite.

ciada com o aumento de 2 vezes a probabilidade de óbito em UTI, com mortalidade variando entre 30 e 70%, principalmente em pacientes com terapêutica empírica inicial inadequada. Adicionalmente, pacientes que sobrevivem a um episódio de PAV experimentam maior tempo de ventilação mecânica, de permanência na UTI e de hospitalização do que pacientes de UTI que não desenvolvem PAV.

São vários os fatores de risco associados ao desenvolvimento de PAV; entre eles os mais importantes são: doença de base, cirurgia prévia, uso de antimicrobianos e exposição a equipamentos respiratórios. Alguns fatores de risco que não estão diretamente relacionados ao paciente, como decúbito durante a ventilação, posição da sonda enteral e uso de protetor gástrico, podem ser alterados para maior prevenção com relação ao desenvolvimento da PAV.

Quando se desenvolve nos primeiros 5 dias de internação, a PAV é classificada precoce. Nessa situação, prevalecem como agentes etiológicos microrganismos comunitários, como *S. pneumoniae* e *H. influenzae*. O predomínio de patógenos da comunidade em PAV precoce, no entanto, varia de acordo com o tipo de paciente e entre os diversos serviços de terapia intensiva. Além disso, alguns trabalhos mostram que bacilos Gram-negativos, como *E. coli* e *P. aeruginosa,* também podem ser agentes etiológicos de PAV precoce.

A PAV é considerada tardia quando ocorre com mais de 5 dias de internação; desta forma, os agentes etiológicos predominantes são microrganismos hospitalares, como *S. aureus* resistente à oxacilina, *K. pneumoniae, P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp., entretanto varia de acordo com a complexidade do hospital e o tipo de UTI. Portanto, cada UTI deve conhecer sua epidemiologia microbiológica, para que possam ser previstos os microrganismos mais frequentes causadores de PAV em pacientes internados no serviço. Os dados do programa SENTRY de vigilância, um estudo multinacional, indicaram que os seis agentes etiológicos mais frequentes de PAV foram *P. aeruginosa* (26,6%), *S. aureus* (19,5%), *Acinetobacter* spp. (14,3%), *Klebsiella* spp. (10,2%), *Enterobacter* spp. (7%) e *Serratia* spp. (4,1%), responsáveis por 80% de todas as infecções nas Américas. No Instituto Central do HCFMUSP, os principais agentes de PAV são *S. aureus* e *Acinetobacter* spp., seguidos de *P. aeruginosa* e *K. pneumoniae* (dados da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar), com isolamento mais frequente de *P. aeruginosa* em UTI cirúrgicas e de *K. pneumoniae* nas UTI clínicas.

As frequências de microrganismos multirresistentes diferem entre as UTI. É considerada alarmante a recente descrição de resistência à linezolida transmitida por plasmídeo em MRSA e, de forma ainda mais importante, o aumento do número de isolamentos de bacilos Gram-negativos produtores de carbapenemases (KPC, NDM, SPM, OXA-carbapenemases), especialmente representantes da família Enterobacteriaceae, como *K. pneumoniae* e *E. coli*, e os não fermentadores, como *A. baumannii* e *P. aeruginosa*. Atualmente, tem sido descrita, ainda, a emergência de Gram-negativos resistentes à colistina, principalmente entre as enterobactérias, o que restringe ainda mais as opções terapêuticas dos pacientes acometidos por IRAS, já que as polimixinas são consideradas, muitas vezes, a última linha de opção terapêutica para tratar bacilos Gram-negativos multirresistentes.

A patogênese da PAV depende da oportunidade da entrada dos patógenos no trato respiratório inferior e do sistema imune do paciente, e o mecanismo mais comum associado com o desenvolvimento de PAV é a microaspiração de microrganismos patogênicos presentes no trato digestivo ou no trato respiratório superior. Além de o tubo endotraqueal impedir o adequado funcionamento dos mecanismos de defesa no trato respiratório superior, como a função mucociliar, pode servir como canal direto entre os tratos respiratórios superior e inferior e ainda permitir a formação de biofilme bacteriano, o que favorece a persistência dos microrganismos no sistema de ventilação. A interação dos microrganismos com as defesas do hospedeiro e a capacidade de invadirem o trato respiratório são fundamentais para que o paciente desenvolva pneumonia.

O diagnóstico de PAV é difícil e diferentes critérios já foram propostos. Os critérios do CDC são os mais utilizados e se baseiam na combinação de achados laboratoriais, microbiológicos e radiológicos. Vários estudos demonstraram as limitações de se usar exclusivamente parâmetros clínicos para estabelecer o diagnóstico de PAV; dessa forma, definições objetivas, que também incluam dados laboratoriais e radiológicos, podem ajudar na diminuição dessa discrepância. A traqueobronquite associada à ventilação mecânica (TAV) é uma condição cada vez mais valorizada, na qual os doentes apresentam sinais clínicos (febre, leucocitose e expectoração purulenta) e achados microbiológicos (bactérias e leucócitos à microscopia e cultura positiva de amostras respiratórias), de forma semelhante à PAV, mas sem a presença de infiltrado radiológico. Atualmente, não há controvérsia em relação à importância clínica da TAV, e pesquisas sugerem que uma terapia agressiva precoce e agressiva possa prevenir a progressão para VAP. Além disso, a TAV prolonga a duração da ventilação mecânica e a permanência na UTI.

Resultados de autópsias de uma série de pacientes com dano pulmonar agudo demonstraram diagnóstico incorreto em 29% dos casos clinicamente suspeitos. Em outro estudo com 147 pacientes sob ventilação mecânica em que foi empregada a cultura quantitativa de aspirado das vias aéreas inferiores para se estabelecer o diagnóstico de VAP, esses parâmetros clínicos não foram precisos para a distinção entre pacientes com e sem VAP. Em um terceiro estudo, a precisão dos critérios clínicos foi comparada com culturas obtidas por broncoscopia. A concordância do diagnóstico ocorreu em 62% dos casos. A maioria dos erros resultou em prescrição desnecessária de antibióticos, falhas no diagnóstico de pneumonia e no tratamento das infecções polimicrobianas ou por patógenos resistentes.

Outro grande dilema no diagnóstico etiológico da PAV é diferenciar colonização de infecção. A secreção traqueal qualitativa é uma técnica bastante utilizada no

diagnóstico de PAV, por ser de fácil realização e baixo custo. O valor preditivo negativo da secreção traqueal qualitativa em pacientes sem uso de antibióticos é alto: 94%. Entretanto, a sensibilidade e a especificidade são muito variáveis na literatura, o que leva muitas vezes ao uso inapropriado de antibiótico. Portanto métodos quantitativos são recomendados para o diagnóstico etiológico de PAV e devem ser realizados antes do início do antibiótico ou nas primeiras 12 horas do seu uso. Diferentes métodos podem ser realizados, como secreção traqueal quantitativa, lavado broncoalveolar (LBA), escovado brônquico protegido (EBP) e minilavado broncoalveolar às cegas (Tabela 2). A escolha do método deve ser baseada no risco e no benefício da realização de cada técnica; entretanto, os métodos protegidos (LBA e EB) devem ser priorizados, por apresentarem maior especificidade no diagnóstico de PAV.

Outra estratégia para o diagnóstico de pneumonia é a pontuação clínica (que varia de 0 a 12), de acordo com a qual os achados são pontuados, e a suspeita é estabelecida se a pontuação for superior a 6. Pacientes com temperatura entre 36,5 e 38,4°C não recebem pontuação. A temperatura entre 38,5 e 38,9°C equivale a 1 ponto e se ela for superior a 39°C ou inferior a 36°C são atribuídos 2 pontos. Os leucócitos entre 4.000 e 11.000 não conferem pontos, já valores fora deste intervalo representam 1 ponto, que é acrescido de mais 1 ponto se as formas jovens ultrapassarem 500. Se o paciente for aspirado abaixo de 14 vezes por dia, não recebe pontos. Se for aspirado acima desse número, ganha 1 ponto, e se for observada secreção purulenta, ganha mais 1 ponto. Se a fração PaO_2/FiO_2 for maior que 240, o paciente não recebe pontuação, e se for menor ou igual a 240, o paciente recebe 2 pontos. A ausência de infiltrados na radiografia pulmonar não é pontuada, infiltrado difuso equivale a 1 ponto e localizado equivale a 2 pontos. E finalmente, a cultura de aspirado traqueal negativa ou com até 1 microrganismo não pontua; se 2 ou mais microrganismos forem isolados, o paciente recebe 1 ponto; e se houver correspondência entre o resultado da cultura e a bacterioscopia, outro ponto adicional é dado.

Tratamento

Como o resultado da cultura das secreções respiratórias leva aproximadamente 24 a 48 horas para estar disponível, a terapêutica inicial da PAV é sempre empírica. Portanto, a seleção do antibiótico empírico deve ser baseada nos dados locais e no risco de infecção por bactérias multirresistentes. Os principais riscos para o desenvolvimento de PAV por bactérias multirresistentes são o uso prévio de antibiótico nos últimos 90 dias, a hospitalização por mais de 5 dias, a frequência de patógenos multirresistentes na unidade de internação, o uso de droga imunossupressora e a procedência do paciente de outro hospital, de uma unidade de diálise ou asilo.

A identificação do agente etiológico da PAV é fundamental, do ponto de visto epidemiológico, para a identificação de surtos, a determinação da incidência de agentes multirresistentes e o uso apropriado de terapêutica empírica na unidade. O guia da Sociedade Torácica Americana, publicado em 2005, recomenda que o antibiótico seja sempre ajustado, de acordo com o agente etiológico e a sensibilidade, e que o paciente seja reavaliado a cada 72 horas (Figura 3). O uso de terapêutica combinada de aminoglicosídeo e betalactâmico no tratamento de PAV por Gram-negativo, particularmente *P. aeruginosa*, não oferece nenhuma vantagem no que diz respeito à sobrevida do paciente e ao aparecimento de resistência e ainda aumenta a chance de desenvolvimento de efeitos adversos. Dessa forma, embora a terapêutica combinada seja recomendada por alguns autores nas infecções causadas por patógenos multirresistentes, são necessários dados mais sólidos da literatura. O tempo de tratamento da PAV também é bastante polêmico, e alguns autores preconizam o tratamento por apenas 3 dias para pacientes com melhora clínica e culturas negativas no 3º dia de tratamento. O último guia da Sociedade Torácica Americana preconiza o tratamento da PAV por 7 dias nos pacientes que apresentarem melhora clínica (Figura 3).

Ensaios clínicos e metanálises têm avaliado o uso de antimicrobianos aerossolizados em pacientes com TAV e PAV. Muitos desses estudos têm sido realizados em um único centro com casuísticas pequenas, com resultados sem significância estatística entre os grupos testados ou apresentam fragilidades metodológicas (p. ex., sem grupo-controle). Além disso, muitos trabalhos não deixam claro o tamanho das partículas inaladas ou o método pelo qual foram geradas. Os antimicrobianos mais frequentemente testados por tais pesquisas têm sido ceftazidima, tobramicina, aminoglicosídeos, polimixinas e fosfomicina, e boa parte deles demonstrou as elevadas concentrações alcançadas por esses antimicrobianos nos alvéolos quando inalados (muitas vezes descritas como bem supe-

Tabela 2. Técnicas empregadas no diagnóstico de pneumonia associada a ventilação mecânica

Método	Corte (UFC/mL)	Sensibilidade	Especificidade
Secreção traqueal quantitativa	10^6	38-82%	72-85%
LBA*	10^4	42-93%	45-100%
Mini-LBA às cegas	10^3-10^4	40-70%	70%
EBP**	10^3	33-100%	50-100%

* LBA: lavado broncoalveolar. ** EBP: escovado brônquico protegido.

Pneumonia associada à assistência à saúde ou PAV

Realizar amostra de secreção respiratória baixa (quantitativa)

Iniciar antibiótico empírico baseado em dados locais

48 a 72 horas após: avaliar culturas e resposta clínica (curva térmica, hemograma, radiografia, oxigenação, secreção, hemodinâmica e disfunção de múltiplos órgãos)

Melhora clínica em 48 a 72 horas?

Não

Cultura (-)

Avaliar:
- Patógenos MR
- Complicações
- Diagnóstico

Cultura (+)

- Ajustar antibiótico
- Avaliar complicações

Sim

Cultura (-)

- Considerar parar terapêutica

Cultura (+)

- Ajustar antibiótico
- Tratar por 7 dias

Figura 3. Investigação diagnóstica e considerações terapêuticas da pneumonia associada à ventilação mecânica.
Adaptada do Guia da Associação Torácica Americana, 2005[1].

riores às concentrações alveolares após a administração parenteral). Essa estratégia ainda é controversa, mas parece promissora; entretanto, o uso de antibióticos aerossolizados em PAV e TAV ainda não está comprovado, sendo necessários mais estudos para tal conclusão.

Sinusite

Além das infecções respiratórias supracitadas, a rinossinusite também tem relevância em pacientes de UTI, já que pode contribuir para o desenvolvimento de PAV e sepse. É responsável por cerca de 16% dos casos de febre de origem indeterminada em pacientes críticos. Alterações de seios da face são frequentemente identificadas em tomografia computadorizada de pacientes com tubo orotraqueal, e as taxas de sinusopatia em pacientes críticos variam de 0,7 a 26%, a depender, em grande parte, dos critérios diagnósticos.

As hipóteses de patogenia da rinossinusite em UTI envolvem basicamente três fenômenos: diminuição da permeabilidade nasal com obstrução do complexo ostiomeatal, alteração do sistema local de defesa e proliferação de agentes patogênicos.

Tubos orotraqueais e sondas nasogástricas ou nasoenterais podem aplicar pressão contra o complexo ostiomeatal, ocluir os óstios dos seios da face e iniciar uma inflamação na mucosa nasal, com consequente aumento da secreção nasal e predisposição à infecção. A diminuição da permeabilidade nasal parece comprometer a atividade mucociliar pela diminuição na concentração de óxido nítrico, um dos estimulantes da atividade do epitélio. Estudos mostraram, ainda, que ocorre perda

significativa de células ciliadas da mucosa dos seios e interrupção do fluxo mucociliar normal logo após a exposição a toxinas de *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* e *P. aeruginosa*.

Rinossinusite nosocomial tem sido relacionada a bactérias adquiridas em ambiente hospitalar e, portanto, a etiologia varia de serviço para serviço. A aderência bacteriana à mucosa orotraqueal do paciente ventilado mecanicamente é facilitada pela redução da imunoglobulina A da mucosa e pelo aumento da produção de protease devido à doença aguda. Dessa forma, em pacientes criticamente enfermos, a microbiota oro e nasofaríngea normal é rapidamente substituída por bacilos Gram-negativos entéricos, por não fermentadores e por Gram-positivos. Portanto, de forma geral, os patógenos mais frequentemente isolados de seio maxilar de pacientes internados em UTI são *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Acinetobacter* spp., *E. coli*, *P. mirabilis* e representantes da família Streptococcaceae. Alguns estudos relataram presença de anaeróbios em sinusites: menos de 10% dos casos.

O diagnóstico da sinusite hospitalar deve ser realizado a partir da suspeita clínica (quadro sugestivo de infecção alta de trato respiratório: secreção nasal e febre; cefaleia normalmente não é relatada por pacientes em ventilação mecânica), achados radiológicos (tomografia computadorizada de seios da face e métodos endoscópicos com maior sensibilidade e especificidade do que radiografias simples) e resultados microbiológicos. Com relação ao tratamento, além dos antimicrobianos, empíricos ou guiados por cultura de secreção colhida diretamente de seios da face, não há outros fármacos de eficácia comprovada no tratamento da rinossinusite hospitalar. No entanto, propostas privadas de efeitos adversos, como a lavagem nasal com salina, e a retirada dos corpos estranhos das vias aéreas (tubos e sondas), quando possível, devem ser estimuladas.

Infecção de trato urinário

As infecção de trato urinário (ITU) são responsáveis por 35 a 45% das IRAS em pacientes adultos, sendo mais de 80% associadas ao uso de cateter vesical de demora. Cerca de 10 a 20% dos pacientes com tal dispositivo desenvolvem ITU, o que gera um custo hospitalar extra de 400 dólares por episódio, segundo dados americanos. Entretanto, grande parte dessas infecções é assintomática, com apenas 5% dos casos evoluindo para bacteremia. O impacto na mortalidade ainda não está bem definido, com relatos de 9% de mortalidade atribuída nos casos de bacteremia e 25 a 60% na urossepse. A ITU representa uma fonte importante de bacteremia por Gram-negativos em pacientes hospitalizados e constitui, sobretudo, um reservatório para seleção e transmissão de organismos multirresistentes.

Patogênese

O primeiro passo para o surgimento de ITU sintomática associada ao cateter é o desenvolvimento de bacteriúria e a formação de biofilme nas superfícies interna e externa do cateter. Os cateteres facilitam o acesso desses microrganismos até o trato urinário. A maioria dos agentes etiológicos das ITU origina-se da flora endógena (colônica e perineal), sendo a minoria oriunda das mãos dos profissionais de saúde durante a manipulação dos cateteres vesicais. Durante a inserção, pode haver deslocamento de microrganismos para o interior da bexiga, fato que pode ser observado em uma simples sondagem de alívio, que resulta em bacteriúria em 1% dos pacientes. As sondas vesicais atuam como um corpo estranho, com consequente prejuízo aos mecanismos de defesa do paciente. Fornecem ainda substrato para proliferação bacteriana, por meio do biofilme formado em sua superfície, o qual, por sua vez, protege os microrganismos da ação dos antimicrobianos, dificultando o tratamento.

Os patógenos têm acesso ao trato urinário alto tanto pela superfície externa quanto interna dos cateteres. A via extraluminal é a mais frequente, havendo migração contínua de microrganismos para a bexiga, oriundos do meato periuretral. A contaminação via intraluminal ocorre, por sua vez, por refluxo de agentes durante a violação do sistema ou por manuseio inadequado do tubo de drenagem da bolsa coletora.

Fatores de risco

Os principais fatores de riscos para ITU hospitalar estão citados no Quadro 1, sendo o tempo de cateterização o mais importante. Vale ressaltar que a incidência de bacteriúria, por dia de sondagem vesical, é de 3 a 10%, com evidências de 100% de colonização após 30 dias de sonda. Tal risco ainda pode persistir por pelo menos 24 horas após a remoção do cateter.

Etiologia

Os principais agentes das ITU hospitalares são: *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* spp., *Proteus mirabilis* e *Candida* spp. Em pacientes que estejam sob uso de antibioticoterapia, observa-se aumento da participação dos fungos. Cerca de 15% das

Quadro 1. Fatores de risco para infecção de trato urinário associada a cateter vesical
Cateterização vesical > 6 dias
Idade > 50 anos
Sexo feminino
Diabete melito
Inserção do cateter fora do centro cirúrgico
Falhas no cuidado do cateter
Ausência do uso de antimicrobianos
Desnutrição
Creatinina > 2 mg/dL

ITU hospitalares podem ser de origem polimicrobiana. É importante ressaltar que esses agentes etiológicos variam de acordo com a região geográfica, a complexidade do hospital e o tipo de UTI em um mesmo hospital.

Manifestações clínicas

A presença do cateter vesical diminuiu a percepção dos sintomas urinários (disúria, urgência, polaciúria), o que dificulta o diagnóstico clínico de ITU em pacientes internados em UTI. A maioria dessas infecções é assintomática. Febre e dor lombar ou abdominal podem ter origem decorrente de outras condições concomitantes. Disúria, urgência miccional, desconforto suprapúbico e mesmo piúria podem ser ocasionados pela presença do cateter vesical, independentemente da ocorrência de infecção. A identificação desses sintomas em idosos, em pacientes confusos ou com rebaixamento de consciência representa um desafio adicional.

Diagnóstico

O diagnóstico de ITU se baseia no encontro de um microrganismo na urina associado a sinais e/ou sintomas clínicos. Deve-se proceder à coleta da urina para cultura de forma asséptica, com técnica adequada. A distinção entre infecção e contaminação baseia-se fundamentalmente nos resultados quantitativos da urocultura, visando a definir o nível de bacteriúria significativa. Tal nível varia de acordo com o método de coleta utilizado. A maioria dos autores considera como significativas contagens bacterianas acima de 10^5 UFC/mL, em pacientes não cateterizados, e valores acima de 10^2 ou 10^3 UFC/mL em pacientes com cateter vesical. Estudos demonstraram que baixas concentrações bacterianas (100 a 1.000 UFC/mL) progrediram para altos níveis (> 10^5 UFC/mL) em 72 horas em 96% dos pacientes não tratados.

Define-se bacteriúria assintomática como a presença de bactérias na urinocultura (> 100.000 UFC/mL) na ausência de sinais e sintomas clínicos de infecção. É possível que ocorra contaminação das amostras de urina coletadas por aspiração do cateter vesical com bactérias presentes no biofilme formado na superfície interna do cateter, especialmente naqueles pacientes sondados há muito tempo. Por isso, recomenda-se a troca antes da coleta desses exames.

A punção suprapúbica evita a contaminação de amostras, porém está longe de representar uma alternativa rotineira factível. Nesse caso, o isolamento bacteriano independente da quantidade de colônias deve ser interpretado como infecção.

A piúria é comumente utilizada como critério para diagnóstico de ITU em pacientes não cateterizados. No entanto, apesar de ser um achado frequente em tais pacientes, está associada à baixa especificidade, podendo corresponder a trauma de mucosa da bexiga ocasionado pela sonda. Estima-se que cerca de 30% dos pacientes sondados apresentem piúria na ausência de bacteriúria.

Complicações

As complicações ocorrem em 10 a 20% dos pacientes e são classificadas de acordo com o tempo de cateterização:

- Pacientes sondados por curto período: febre, bacteremia e pielonefrite aguda.
- Pacientes sondados com mais de 30 dias: obstrução, cálculos urinários, prostatite, pielonefrite crônica, abscessos e câncer de bexiga.

Tratamento

O tratamento da bacteriúria assintomática em pacientes com cateter vesical não é recomendado, pois essa medida não implica em redução de episódios febris, além de favorecer a seleção de resistência bacteriana. Vale ressaltar que muitos casos se resolvem espontaneamente com a simples retirada da sonda. Em razão da colonização bacteriana do biofilme que é formado na superfície interna do cateter vesical, é recomendada a troca ou a remoção da sonda antes do início da antibioticoterapia. A bacteriúria assintomática só deve ser tratada naqueles pacientes com alto risco de desenvolvimento de bacteremia, tais como transplantados, neutropênicos, gestantes, pré-operatório de cirurgias urológicas e de colocação de próteses.

Os antimicrobianos devem ser utilizados em pacientes sintomáticos e naqueles assintomáticos de alto risco para complicações, conforme listado na Figura 4. A escolha do antibiótico deve, idealmente, ser baseada nos resultados da cultura e do antibiograma. Caso haja necessidade de início de terapia empírica, os fatores do paciente (doença de base, gravidade do caso, uso prévio de antimicrobianos) e o perfil de sensibilidade da instituição para escolha do melhor esquema devem ser avaliados. A duração do tratamento varia de 7 a 10 dias para infecções não complicadas e de 10 a 14 dias para pielonefrites.

Prevenção

A melhor forma de prevenção das ITU associadas ao cateter vesical é evitar o uso ou removê-lo o mais precocemente possível. Entre as principais medidas de prevenção, destacam-se:

- Evitar sondagem desnecessária. Em algumas situações, a passagem de sonda de alívio 3 a 4 vezes ao dia reduz o risco de infecção. Quando houver necessidade de monitorar o débito urinário, o uso de condons adaptados a um sistema coletor pode dispensar uma sondagem de demora, com um risco de ITU aparentemente menor.
- Inserção do cateter vesical com técnica asséptica.
- Durante o banho do paciente, higienizar a região perineal, com água e sabão, incluindo a junção do cateter-meato uretral.
- Utilizar sistema de drenagem fechado, com válvula antirrefluxo. Se houver necessidade de irrigação intravesical contínua, usar sonda com três vias.

Ausência de sintomas clínicos de infecção
↓
Urocultura (+)
Bacteriúria assintomática
↓
Tratamento apenas indicado nos pacientes de alto risco:
- Transplantados
- Neutropênicos
- Gestantes
- Pré-operatório de cirurgias urológicas
- Pré-operatório de colocação de próteses

Suspeita clínica de ITU
↓
Alteração da urina tipo 1 e urocultura (+):
- Reavaliar a necessidade da sonda
- Retirar a sonda assim que possível
↓
Piúria franca
↓
Trocar cateter vesical
↓
Iniciar antibioticoterapia, de acordo com o antibiograma

Figura 4. Fluxograma para abordagem terapêutica da ITU associada a cateter vesical.

- Fixar a sonda de maneira adequada e evitar acotovelamento ou inversão da drenagem gravitacional.
- Evitar a contaminação do sistema, tendo o cuidado com a coleta de amostras para exame e o esvaziamento do saco coletor.
- O uso de germicidas/antibacterianos por irrigação vesical ou aplicados diretamente no saco coletor é contraindicado. Apenas é aceito o uso de anfotericina B quando se opta por tratar topicamente ITU por *Candida* spp.
- Não há indicação de troca rotineira de cateteres vesicais, devendo todo o sistema ser trocado se: obstrução da luz, incrustações na superfície interna do cateter, contaminação do cateter na instalação ou no manuseio, presença de piúria franca ou desconexão acidental do sistema.

Infecções fúngicas

As infecções hospitalares causadas por fungos vêm aumentando nas últimas décadas. Na UTI, as espécies de *Candida* spp. são os principais fungos envolvidos, segundo as literaturas nacional e internacional.

As espécies de *Candida* spp. que causam infecção em pacientes internados em UTI variam de acordo com as características dos pacientes, a terapêutica antifúngica prévia, a transmissão cruzada, a complexidade do hospital e do país. Um estudo de revisão apontou que as cinco espécies responsáveis por 92% dos casos de candidemia são *Candida albicans, C. glabrata, C. tropicalis, C. parapsilosis* e *C. krusei*. A distribuição das espécies varia em estudos de base populacional realizados em diferentes áreas geográficas. Entretanto, *C. albicans* ainda é a espécie mais frequente, mas há diferenças consideráveis entre o número de casos causados por *C. glabrata* e *C. parapsilosis*. Os estudos realizados no norte da Europa e nos EUA reportaram elevado número de candidemia causadas por *C. glabrata*, enquanto estudos realizados na Espanha e no Brasil demonstraram menor número de casos por essa espécie e maior número de casos atribuídos a *C. parapsilosis*. Globalmente, a frequência de *C. albicans* está diminuindo, enquanto a de *C. glabrata* e *C. kruseise* se mantém estável, e nota-se um aumento de *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*.

Apesar de a *C. albicans* isoladamente ser a espécie mais prevalente, a proporção de espécies não *albicans* vem aumentado em vários hospitais brasileiros. No Brasil, o predomínio de ICS hospitalares por *Candida* não *albicans* foi descrito por alguns autores. Em estudo realizado no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), Costa et al. (2000) demonstraram que 50% das 86 fungemias avaliadas foram ocasionadas por *Candida albicans* e 50% por espécies não *albicans*. Esse fato pode estar associado ao uso não racional de imidazólicos. A relação entre o consumo descontrolado de imidazólicos e o aumento de infecções causadas por *Candida* não *albicans* ainda não foi completamente elucidada.

Os principais fatores de risco associados à infecção de corrente sanguínea causada por *Candida* spp. são tempo de hospitalização, uso de antimicrobianos de largo espectro de ação, como vancomicina e imipenem, uso de cateter venoso central, nutrição parenteral e drogas imunossupressoras, presença de prótese, diabete melito e colonização por *Candida* spp. em dois sítios e diálise.

Os principais fatores associados com infecção urinária causada por *Candida* spp. são idade avançada, diabete melito, sexo feminino, uso de cateter urinário e uso de droga imunossupressora e antimicrobianos. Vinte por cento das ITU resolvem-se com a troca do cateter urinário e 40% se o cateter for retirado. Candidúria não deve ser tratada no paciente assintomático, devendo ser valorizada apenas no paciente sintomático, neutropênico, crianças com baixo peso e pacientes com alterações do trato urinário (grau de evidência BIII).

Vale ressaltar que a identificação de *Candida* spp. em secreções respiratórias como lavado ou escovado broncoalveolar não diagnostica pneumonia por esse agente. Não existe ponto de corte de unidades formadoras de colônia de *Candida* spp. por mililitro que possa diferenciar infecção de colonização. Portanto, o diagnóstico de pneumonia por *Candida* spp. somente pode ser confirmado pela realização de exame histopatológico.

A identificação das espécies de *Candida* spp. que causam infecção em UTI é fundamental. Algumas espécies, como *C. krusei* e *C. glabrata*, podem ser resistentes a fluconazol, e a *C. guilliermondii* pode ser resistente à anfotericina B. Entretanto, a determinação do perfil de sensibilidade dos isolados de *Candida* spp. deve ser realizada em laboratórios de referência que utilizem métodos padronizados. A interpretação do resultado do teste de sensibilidade deve ser cuidadosa além de levar em consideração os resultados que são dose-dependente. Alguns estudos de persistência de infecção de corrente sanguínea causada por *Candida* spp., entretanto, não demonstraram correlação com resistência. No Quadro 2, são listadas a recomendação para o tratamento de candidemia segundo o Guia de utilização de anti-infecciosos e as recomendações para a prevenção de IRAS do HCFMUSP.

Após identificação da espécie adequar terapia conforme Quadro 3.

Para o tratamento adequado, é fundamental remover todos os cateteres intravasculares. O tempo mínimo de tratamento deve ser 14 dias.

Se houver envolvimento ocular, há maior e melhor experiência com fluconazol ou voriconazol (não usar equinocandinas). E na presença de meningite, endocardite ou tromboflebite, a anfotericina lipossomal é a droga de escolha.

As recomendações do último guia da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas para o tratamento de candidúria são: fluconazol, na dose de 200 mg (BIII) e a anfotericina B 0,3 a 1 mg/kg, por 7 a 14 dias.

Quadro 2. Recomendação para o tratamento de candidemia

Situação clínica	Uso prévio de antifúngico	Paciente não neutropênico	Paciente neutropênico
Suspeita de candidemia ou hemocultura com crescimento de leveduras	Nenhum	Fluconazol*	Equinocandina
	Fluconazol prévio ou colonização por *Candida* com CIM* elevada	Equinocandina	Equinocandina
	Equinocandina	Fluconazol**	Anfotericina lipídica
Fungemia identificada		Adequar segundo a espécie (Ver Quadro 3)	

* CIM: concentração inibitória mínima; ** Em pacientes com instabilidade hemodinâmica preferir equinocandina.
Fonte: Guia de utilização de anti-infecciosos e recomendações para a prevenção de infecções relacionadas a assistência à saúde do HCFMUSP.

Quadro 3. Terapia conforme a espécie identificada

Espécie	Opção 1	Opção 2
Candida albicans	Fluconazol	Equinocandina
Candida glabrata	Equinocandina	Fluconazol
Candida tropicalis (relatos de resistência a equinocandinas)	Fluconazol	Equinocandina
Candida parapsilosis (CIM* mais elevado que outras espécies para equinocandinas)	Fluconazol	Equinocandina
Candida guilliermondii	Anfotericina B	
Candida krusei (resistência intrínseca a fluconazol)	Equinocandina	Anfotericina lipídica
Candida lusitaniae (resistência a anfotericina)	Fluconazol	Equinocandina

* CIM: concentração inibitória mínima.

Quadro 4. Recomendações para o tratamento de candidúria

Droga	Comentários
Anfotericina B	Dose: 0,7-1 mg/kg/dia Diluir em 500 mL, SG, 5% e infundir em ≥ 4h Não utilizar em *C. lusitaniae* Não usar em pacientes com alto risco de insuficiência renal A administração de anfotericina B deve ser precedida de pré-medicação, para minimizar efeitos colaterais: ▪ Hidrocortisona 25-50 mg + dipirona 1 g, IV, 30 min antes da infusão ▪ SF 0,9% 500 mL, IV, 1h antes da infusão e 1h após o término (se condições clínicas permitirem) ▪ Adicionar, se necessário, anti-histamínico (difenidramina - Benadryl® ½ ampola IV) ▪ Se os tremores não forem controlados, utilizar 2 mL de solução decimal de dolantina IV
Formulações lipídicas de anfotericina B ▪ Ambisome (anfotericina B lipossomal 3 mg/kg/dia) ▪ Abelcet® - 5 mg/kg/dia	Indicações de uso: ▪ Reação incontrolável à infusão de anfotericina B (esgotadas as medidas para aumentar a tolerância à infusão) ▪ Insuficiência renal (*clearance* de creatinina < 50 mL/min)
Fluconazol	Dose: 800 mg no 1º dia, seguido de 400 mg/dia (6 mg/kg/dia) ▪ Não utilizar em *C. krusei* ▪ Experiência limitada em neutropênicos
Equinocandinas	Maior custo em relação a fluconazol Experiência limitada em neutropênicos ▪ Caspofungina: 70 mg, EV, no 1º dia, seguido de 50 mg/dia ▪ Anidulafungina: 200 mg, EV, no 1º dia, seguido de 100 mg/dia ▪ Micafungina: 100 mg, EV/dia

Referências bibliográficas

1. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with Hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171:388-416.
2. Bagshaw SM, Laupland KB. Epidemiology of intensive care unit-acquired urinary tract infections. Curr Opin Infect Dis. 2006;19(1):67-71.
3. Barbier F, Andremont A, Wolff M, Bouadma L. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: recent advances in epidemiology and management. Curr Opin Pulm Med. 2013;19(3):216-28.
4. Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lecso M, Calvat S, Dombret MC, al Khani R, et al. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 1995;152:231-40.
5. Chalmers JD, Rother C, Salih W, Ewig S. Healthcare-associated pneumonia does not accurately identify potentially resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2014;58(3):330-9.
6. Centers of Diseases Control and Prevention. Public Health Focus: Surveillance, prevention and control of nosocomial infections. MMWR. 1992;41:783-7.
7. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al.; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;48(5):503-35.
8. Cockerill FR 3rd, Hughes JG, Vetter EA, Mueller RA, Weaver AL, Ilstrup DM, et al. Analysis of 281,797 consecutive blood cultures performed over an eight year period: trends in microorganisms isolated and the value of anaerobic culture of blood. Clin Infect Dis. 1997;24:403-18.
9. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, Nouér SA, Arthington-Skaggs B, da Matta DA, et al. Brazilian Network Candidemia Study. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. J Clin Microbiol. 2006;44(8):2816-23.
10. Costa SF, Marinho I, Araújo E, Manrique AE, Medeiros EA, Levin AS. Nosocomial fungemia: a 2-year prospective study. J Hosp Infect. 2000;45(1):69-72.
11. DiGiovine B, Chenoweth C, Watts C, Higgins M. The attributable morbidity and costs of primary nosocomial bloodstream infections in the ICU. Am J Resp Crit Care Med. 1999;160:976-81.
12. Donlan RM. Biofilm elimination on intravascular catheters: important considerations for the infectious disease practitioner. Clin Infect Dis. 2011;52(8):1038-45.
13. Dotson RG, Pingleton SK. The effect of antibiotic therapy on recovery of intracellular bacteria from bronchoalveolar lavage in suspected ventilator-associated nosocomial pneumonia. Chest. 1993;103:541-6.
14. Eggimann P, Pittet D. Infection Control in the ICU. Chest. 2001;120:2059-93.
15. Falagas ME, Trigkidis KK, Vardakas KZ. Inhaled antibiotics beyond aminoglycosides, polymyxins and aztreonam: A systematic review. Int J Antimicrob Agents. 2015;45(3):221-33.
16. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Guiguet M, Trouillet JL, Domart Y, et al. Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients: Use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques in 147 patients. Am Rev Respir Dis. 1988;138:110-6.
17. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Domart Y, Trouillet JL, Gibert C. Evaluation of clinical judgment in the identification and treatment of nosocomial pneumonia in ventilated patients. Chest. 1993;103:547-53.
18. Fagon JY, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stéphan F, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. Ann Intern Med. 2000;132:621-30.
19. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. Am J Med. 2002;8(113):S5-13.
20. Fujitani S, Yu VL. Quantitative cultures for diagnosing ventilator-associated pneumonia: a critique. Clin Inf Dis. 2006;43:106-13.
21. Fux CA, Costerton JW, Stewart PS, Stoodley P. Survival strategies of infectious biofilms. Trends Microbiol. 2005;13(1):34-40.
22. Gadner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. Am J Infect Control. 1988;16:128-40.
23. Gaynes R, Edwards JR. National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. Clin Infect Dis. 2005;41:848-54.
24. Girão E, Levin AS, Basso M, Gobara S, Gomes LB, Medeiros EA, et al. Trends and outcome of 1.121 nosocomial bloodstream infections in intensive care units in a Brazilian Hospital, 1999-2003. J Hosp Infect Dis. 2008;12(6):e145-6.
25. Guia de utilização de anti-infecciosos e recomendações para a prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde do HCFMUSP. 6ª ed. 2014.
26. Guinea J. Global trends in the distribution of Candida species causing candidemia. Clin Microbiol Infect. 2014;(Suppl 6):5:10-6.
27. Jourdain B, Novara A, Joly-Guillou ML, Dombret MC, Calvat S, Trouillet JL, et al. Role of quantitative cultures of endotracheal aspirates in the diagnosis of nosocomial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 1995;152:241-6.
28. Heard SO, Wagle M, Vijayakumar E, McLean S, Brueggemann A, Napolitano LM, et al. Influence of triple-lumen central venous catheters coated with chlorhexidine and silver sulfadiazine on the incidence of catheter- related bactermia.Arch Intern Med. 1998;158:81-7.
29. Leone M, Garnier F, Avidan M, Martin C. Catheter-associated urinary tract infections in intensive care units. Microbes Infect. 2004;6(11):1026-32.
30. Levin AS, Souza Dias MBG, Oliveira MS, Lobo RD. Guia de utilização de anti-infecciosos e recomendações para a prevenção de infecções relacionadas a assistência à saúde 2015-2017. 6. ed. São Paulo: Hospital das Clínicas, 2014.
31. Lobo RD, Levin AS, Oliveira MS, Gomes LM, Gobara S, Park M, et al. Evaluation of interventions to reduce catheter-associated bloodstream infection: continuous tailored education versus one basic lecture. Am J Infect Control. 2010;38(6):440-8.

32. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, Jolly EC. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. Chest. 1997;111:676-85.
33. Kirtland SH, Corley DE, Winterbauer RH, Springmeyer SC, Casey KR, Hampson NB, Dreis DF. The diagnosis of ventilator pneumonia: A comparison of histologic, microbiologic, and clinical criteria. Chest. 1997;112:445-57.
34. Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia: A multivariate analysis. JAMA. 1993;270:1965-70.
35. Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes. Implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. Chest. 1998;113:412-20.
36. Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, Greene LR, Howell MD, Lee G, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. Infect Control Hosp Epidemiol. 2014;35(Suppl 2):S133-54.
37. Kollef MH, Hamilton CW, Montgomery AB. Aerosolized antibiotics: do they add to the treatment of pneumonia? Curr Opin Infect Dis. 2013;26(6):538-44.
38. Maki DG, Tambyah PA. Engineering out the risk of infection with urinary catheters. Emerg Infect Dis. 2001;7(2):1-6.
39. Marik PE, Brown WJ. A comparison of bronchoscopic vs blind protected specimen brush sampling in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. Chest. 1995;108:203-7.
40. Marra AR, Camargo LF, Pignatari AC, Sukiennik T, Behar PR, Medeiros EA, et al.; Brazilian SCOPE Study Group. Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analysis of 2563 cases from a prospective nationwide surveillance study. J Clin Microbiol. 2011;49(5):1866-71.
41. Meduri GU. Diagnosis and differential diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Clin Chest Med. 1995;16:61-93.
42. Mendes Neto JA, Guerreiro VM, Hirai ER, Kosugi EM, Santos RP, Gregório LC. The role of maxillary sinus puncture on the diagnosis and treatment of patients with hospital-acquired rhinosinusitis. Braz J Otorhinolaryngol. 2012;78(4):35-41.
43. Mermel LA, McCormick RD, Springman SR, Maki DG. The pathogenesis and epidemiology of catheter-related infection with pulmonary artery Swan-Ganz catheters: a prospective study utilizing molecular subtyping. Am J Med. 1991;91:197S-205S.
44. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;49(1):1-45.
45. Nair GB, Niederman MS. Nosocomial pneumonia: lessons learned. Crit Care Clin. 2013;29(3):521-46.
46. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) Report. Date Summary from October 1986-April 1997, issued May 1997: A report from de NNIS System. Am J Infect Control. 1997;25:477-87.
47. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 to June 2002, issued August 2002. Am J Infect Control. 2002;30:458-75.
48. Niederman MS, Torres A, Summer W. Invasive diagnostic testing is not needed routinely to manage suspected ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 1994;150:565-9.
49. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, et al.; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Am J Infect Control. 2011;39(4 Suppl 1):S1-34.
50. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2004;328(7441):668.
51. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ, et al.; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis. 2004;38(2):161-89.
52. Ramos GP, Rocha JL, Tuon FF. Seasonal humidity may influence Pseudomonas aeruginosa hospital-acquired infection rates. Int J Infect Dis. 2013;17(9):e757-61.
53. Richet H. Seasonality in Gram-negative and healthcare-associated infections. Clin Microbiol Infect. 2012;18(10):934-40.
54. Pittet D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections: secular trends in rates, mortality and contribution to total hospital deaths. Arch Intern Med. 1995;155;1177-84.
55. Raad IL, Hohn DC, Gilbreath BJ, Suleiman N, Hill LA, Bruso PA, et al. Prevention of central venous catheter-related infections by using maximal sterile barrile precautions during insertion. Infect Control Hosp Epidemiol. 1997;18 (Suppl 2):51-8.
56. Renaud B, Brun-Buisson C. Outcomes of primary and catheter-related bactermia. A cohort and case-control study in critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:1584-90.
57. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in United S: National Nosocomial Infections Surveillance System. Crit Care Med. 1999;27:887-92.
58. Riga M, Danielidis V, Pneumatikos I. Rhinosinusitis in the intensive care unit patients: a review of the possible underlying mechanisms and proposals for the investigation of their potential role in functional treatment interventions. J Crit Care. 2010;25(1):171:e9-14.
59. Sader HS, Jones RN, Gales AC, Silva JB, Pignatari AC; SENTRY Participants Group (Latin America). SENTRY antimicrobial surveillance program report: Latin American and Brazilian results for 1997 through 2001. Braz J Infect Dis. 2004;8(1):25-79.
60. Stewart PS, Costerton JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. Lancet. 2001;358(9276):135-8.
61. Soufir L, Timsit JF, Mahe C, Carlet J, Regnier B, Chevret. Attributable morbidity and mortality of catheter –related septicemia in critically ill patients: a matched, risk-adjusted, cohort study. Infect Contrl Hosp Epidemiol. 1999;20:396-401.
62. Trautner BW, Darouiche RO. Catheter-Associated Infections: Pathogenesis Affects Prevention. Arch Intern Med. 2004;164:842-50.
63. Tambyah PA. Catheter-associated urinary tract infections: diagnosis and prophylaxis. Int J Antimicrob Agents. 2004;24(Suppl 1):S44-8.
64. Tambyah PA, Maki DG. The relationship between pyuria and infection in patients with indwelling urinary catheters: a prospective study of 761 patients. Arch Intern Med. 2000;160:673-7.
65. Tambyah PA, Maki DG. Catheter-associated urinary tract infection is rarely symptomatic: a prospective study of 1497 catheterized patients. Arch Intern Med. 2000;160:678-82.
66. Tenke P, Koves B, Johansen TEB. An update on prevention and treatment of catheter-associated urinary tract infections. Curr Opin Infect Dis. 2014;27:102-7.
67. Timsit JF, Misset B, Renaud B, Goldstein FW, Carlet J. Effect of previous antimicrobial therapy on the accuracy of the main procedures used to diagnose nosocomial pneumonia in patients who are using ventilation. Chest. 1995;108:1036-40.
68. Van Zanten AR, Dixon JM, Nipshagen MD. Hospital-acquired sinusitis is a common cause of fever of unknown origin in orotracheally intubated critically ill patients. Crit Care. 2005;9:R583-90.
69. Vicent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: Results of the European Prevalence of Infections in Intensive Care (EPIC) Study. JAMA. 1995;274:639-44.
70. Walder B, Pittet D, Tramer M. Benefit of antiseptic and antimicrobial coating of central venous catheters: a systematic review. Schweiz Med Wochenschr. 1999;129-22S.
71. Wagenlehner FM, Naber KG. Hospital-acquired urinary tract infections. J Hosp Infect. 2000;46(3):171-81.
72. Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents. 2001;17(4):299-303.
73. Weber D, Raasch R, Rutala W. Nosocomial infection in ICU. Chest. 1999;115:345-415.
74. Wille MP, Guimarães T, Furtado GH, Colombo AL. Historical trends in the epidemiology of candidaemia: analysis of an 11-year period in a tertiary care hospital in Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2013;108(3).
75. Wilke M, Grube R. Update on management options in the treatment of nosocomial and ventilator assisted pneumonia: review of actual guidelines and economic aspects of therapy. Infect Drug Resist. 2013;18;7:1-7.
76. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in the US hospitals: analysis of 24.179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis. 2004;39:309-17.
77. Yokoe DS, Anderson DJ, Berenholtz SM, Calfee DP, Dubberke ER, Ellingson KD. A compendium of strategies to prevent healthcare-associated infections in acute care hospitals: 2014 updates. Infect Control Hosp Epidemiol. 2014;35(Suppl 2):S21-31.

Nutrição em Unidade de Terapia Intensiva

7

Leandro Utino Taniguchi

SUMÁRIO

Introdução

Nos últimos anos, a abordagem nutricional do paciente em unidade de terapia intensiva (UTI) vem recebendo maior atenção, especialmente por parte da literatura. Diversos trabalhos recentes demonstram que é possível influenciar na evolução do paciente por meio de determinadas estratégias nutricionais. Apesar de ser intuitivo que os pacientes críticos sejam de maior risco nutricional, sabe-se que a população presente nas UTI apresenta grande heterogeneidade de comorbidades, razões de internação hospitalar e a presença e a intensidade de disfunções orgânicas, gravidade, entre outros aspectos, o que propicia uma resposta igualmente heterogênea frente às intervenções a que são submetidos, inclusive o suporte nutricional. Dessa forma, a correta identificação do risco e da condição nutricional no momento, a adequação da oferta de macro e micronutrientes (seja quantidade, qualidade e via) conforme a situação atual e a prevenção de iatrogenias são os focos da abordagem nutricional na UTI. Este capítulo revisará alguns aspectos relevantes nessa atuação.

Racional do suporte nutricional na UTI

As condições que necessitam de internação em UTI para acompanhamento e tratamento frequentemente estão associadas a uma resposta inflamatória e metabólica de estresse, que decorre, entre outros fatores, da ativação neuro-humoral simpática, liberação de hormônios e resistência periférica aos mediadores anabolizantes. Além disso, é frequente a presença de redução da ingesta de alimentos por alteração de consciência, demanda de jejum para procedimentos e intervenções, e disfunções do trato gastrointestinal, o que leva à redução da oferta de nutrientes durante esse período de catabolismo. No final, esse balanço geralmente pende para o consumo das reservas energéticas e proteicas do paciente.

Também é relevante a condição pré-UTI do indivíduo. Diversos estudos documentam a elevada prevalência de desnutrição entre os pacientes hospitalizados. No estudo brasileiro IBRANUTRI, os autores evidenciaram a prevalência de 48,1% de desnutrição entre os pacientes hospitalizados no Brasil, sendo que a minoria foi avaliada quanto ao aspecto nutricional durante a hospitalização. Quando esses indivíduos são transferidos para UTI, já chegam em condição nutricional pior com impactos clínicos diretos.

O intenso catabolismo a que o paciente de UTI é submetido leva à depleção substancial das proteínas corporais, especialmente as musculares, fato este diretamente associado à intensidade da condição crítica e ao número de disfunções orgânicas. Ao contrário do que se pensava, essa mobilização das proteínas musculares ocorre precocemente na doença crítica. As consequências de longo prazo são maior debilidade física, perceptíveis nos estudos pós-UTI. Em curto prazo, observa-se a associação entre maior aporte proteico e energético e menor mortalidade.

A associação desses conceitos e hipóteses permite a construção de um processo fisiopatológico no qual a condição crítica se associa à desnutrição prévia/atual e promove alterações na homeostase interna nutricional, com impactos clínicos relevantes (Figura 1).

Intensidade da doença crítica atual
- Disfunções orgânicas
- Idade
- Maior gravidade (APACHE II, SAPS 3 etc.)

Desnutrição crônica
- Perda ponderal prévia
- Disabsorção
- Caquexia (tumoral, ICC, DPOC etc.)

Alteração do estado nutricional
- Déficit energético
- Consumo catabólico proteico
- Deficiência de micronutrientes

Comorbidades
- Mortalidade
- Dias livres de VM
- Dias livres de UTI
- Condição física pós-UTI

Desfechos clínicos
- Número de comorbidades
- Funcionalidade
- Fragilidade
- Inflamação crônica

Desnutrição aguda
- Impossibilidade de ingesta aguda
- Permanência hospitalar pré-UTI
- Perdas excessivas (queimaduras, diálise etc.)

Figura 1. Interação entre condições prévias e atuais do paciente de UTI que promovem alteração do estado nutricional, com associação a desfechos clínicos. VM: ventilação mecânica; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica. Adaptado de Heyland et al., 2011[28].

A terapia nutricional pode intervir positivamente em diversas etapas da Figura 1:

- Redução da intensidade da desnutrição aguda pelo aporte precoce e adequado às necessidades do indivíduo e às condições de perdas (diarreia, diálise, queimaduras etc.).
- Nos pacientes com intervenções programadas (p.ex., cirurgias oncológicas curativas), a avaliação nutricional pré-procedimento e a intervenção pode reduzir o impacto da desnutrição crônica antes da admissão na UTI.
- A reposição de microelementos e a oferta calórico-proteica suficiente pode reduzir o déficit energético e minimizar as alterações catabólicas no organismo dos pacientes críticos.
- Caso a modulação do suporte nutricional seja positiva haveria impacto em desfechos clínicos.

Recentemente, diversos estudos fisiológicos, observacionais e, principalmente, randomizados clínicos permitiram compreender melhor como a terapia nutricional realmente pode intervir nessas etapas, seja de maneira positiva, mas também negativa.

Avaliação do risco nutricional na UTI

Como dito anteriormente, seria presumível que todo paciente de UTI seja de "alto risco nutricional". Entretanto, essa premissa é falsa. A heterogeneidade dos pacientes admitidos nas UTI é um fato real e observado na prática clínica diária. Da mesma forma, não seria esperado que todos os pacientes respondessem da mesma forma à terapia nutricional. Indivíduos eutróficos admitidos por períodos curtos (p.ex., menos de 48 horas para cirurgias de alto risco) e que voltam a se alimentar normalmente em pouco tempo não devem se beneficiar de grandes intervenções nutricionais. Mas indivíduos com desnutrição moderada ou grave admitidos por disfunção orgânica persistente podem se beneficiar de uma atenção nutricional precoce, mas adaptada à condição atual. Uma mesma "receita de bolo" para ambos os pacientes talvez incorra em erros para os dois. Sendo assim, a estratificação da gravidade e do risco nutricional é de suma importância para a correta alocação das terapias e dos recursos.

Infelizmente, a maior parte dos instrumentos e ferramentas habitualmente usada no ambulatório é falha na avaliação do risco nutricional dos pacientes de UTI. As entrevistas, exame físico, dados antropométricos e variáveis laboratoriais sofrem interferência das patologias e das intervenções a que os pacientes são submetidos: edema e expansão volêmica prejudicam a avaliação do peso, medidas antropométricas de pregas e circunferências, além da bioimpedância elétrica; os questionários são de difícil aplicação nos pacientes sob sedação ou com alteração da consciência, e cujas respostas também não são obtidas junto aos familiares; muitos dos marcadores laboratoriais (albumina, pré-albumina, linfócitos periféricos) estão sujeitos a alterações agudas pela inflamação e pela condição crítica. Sendo assim, novas ferramentas de avaliação de risco foram buscadas e validadas para o paciente de UTI.

Proposta por Detsky, a avaliação subjetiva global é um questionário padronizado que foca principalmente o estado nutricional atual e os antecedentes relevantes (Figura 2).

Após o preenchimento do questionário, o profissional determina a atual condição nutricional do pacien-

Avaliação subjetiva global do estado nutricional
(Selecione a categoria apropriada com um X ou entre com valor numérico onde indicado por "#")

A. História

1. Alteração no peso
   Perda total nos últimos 6 meses: total = # _______ kg; % perda = # ____
   Alteração nas últimas duas semanas: ( ) aumento ( ) sem alteração ( ) dimimuição
2. Alteração na ingestão alimentar
   ( ) sem alteração
   ( ) alterada ____ duração = # ____semanas.
   ( ) tipo: ( ) dieta sólida subótima ( ) dieta líquida completa ( ) líquidos hipocalóricos ( ) inanição
3. Sintomas gastrintestinais (que persistam por > 2 semanas)
   ( ) nenhum ( ) náusea ( ) vômitos ( ) diarreia ( ) anorexia
4. Capacidade funcional
   ____ sem disfunção (capacidade completa)
   ____ disfunção ( ) duração = # ____ semanas
   ____ tipo: ( ) trabalho subótimo ( ) ambulatório ( ) acamado
5. Doença e sua relação com necessidades nutricionais
   Diagnóstico primário (especificar): ______________________________
   Demanda metabólica (estresse): ( ) sem estresse ( ) baixo estresse ( ) estresse moderado ( ) estresse elevado

B. Exame Físico (para cada categoria, especificar: 0 = normal, 1+ = leve, 2+ = moderada, 3+ = grave)

\# ____ perda de gordura subcutânea (tríceps, tórax)
\# ____ perda muscular (quadríceps, deltoide)
\# ____ edema tornozelo
\# ____ edema sacral
\# ____ ascite

C. Avaliação subjetiva global (selecione uma)

____ A = bem nutrido
____ B = moderadamente (ou suspeita de ser) desnutrido
____ C = gravemente desnutrido

Figura 2. Avaliação subjetiva global.

te baseado na sua impressão pessoal com base nos dados das seções A e B do instrumento. Dessa forma, o paciente é classificado em uma das três condições da seção C (Figura 2). Recentemente, Fontes et al. demonstraram, em uma coorte brasileira, a associação da avaliação por este instrumento com readmissão e mortalidade em UTI.

Outros dois escores sugeridos para avaliação de risco nutricional é o *Nutritional Risk Score 2002* (NRS 2002) – Quadro 1 – e o *Nutrition Risk in the Critically ill Score* (es-

Quadro 1. Escore NRS 2002 (Nutritional Risk Score 2002)

Alteração do estado nutricional		**Gravidade da doença**	
Escore ausente (0)	Estado nutricional normal	Escore ausente (0)	Necessidade nutricional normal
Escore leve (1)	Perda ponderal > 5% em 3 meses OU ingesta alimentar menor que 50-75% da necessidade normal na semana anterior	Escore leve (1)	Fratura de quadril Condições crônicas em particular com complicação aguda: cirrose, DPOC, IRC dialítica, diabete, doenças oncológicas
Escore moderado (2)	Perda ponderal > 5% em 2 meses OU IMC 18,5-20,5 + alteração da condição geral OU ingesta alimentar menor que 25-50% da necessidade normal na semana anterior	Escore moderado (2)	Cirurgia abdominal de grande porte, acidente vascular encefálico, pneumonia grave, neoplasia hematológica
Escore grave (3)	Perda ponderal > 5% em 1 meses (15% em 3 meses) OU IMC < 18,5 + alteração da condição geral OU ingesta alimentar menor que 25% da necessidade normal na semana anterior	Escore grave (3)	TCE, transplante de medula óssea, pacientes de UTI (com APACHE II ≥ 10)
Idade: se idade ≥ 70 anos, dar 1 ponto.			
▪ Escore NRS 2002: (pontos da alteração do estado nutricional) + (pontos da gravidade da doença) + (pontos da idade)			
▪ Escore ≥ 3: o paciente é de risco nutricional e um plano nutricional deve ser iniciado ▪ Escore < 3: reavaliação semanal do escore. Se o paciente for programado para uma cirurgia de grande porte, um plano nutricional preventivo deve ser considerado para prevenir o risco associado.			
IMC: índice de massa corpórea; TCE: traumatismo cranioencefálico; IRC: insuficiência renal crônica; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica			

core NUTRIC) – Quadro 2. Apesar do escore NUTRIC ter sido inicialmente criado para variar de 0 a 10 por Heyland et al., o mesmo grupo validou o mesmo escore de uma maneira mais simplificada (sem necessidade de dosagem de interleucina-6 sérica) com variação de 0 a 9.

Em relação ao escore NUTRIC, tanto Heyland et al. quanto Rahman et al. demonstram uma associação entre maior oferta calórica e menor mortalidade nos pacientes com pontuação ≥ 6. Dessa forma, esse valor de corte seria interessante para discriminar os pacientes que possivelmente mais se beneficiariam de suporte nutricional intensivo.

Quando iniciar o suporte nutricional na UTI?

Uma vez identificados os pacientes de maior risco nutricional, deve ser realizado o planejamento de uma estratégia para alcançar os objetivos programados de oferta calórico-proteica. O início precoce da nutrição enteral no doente crítico é uma medida potencialmente associada à redução de mortalidade e é indicado como padrão-ouro na terapia nutricional pelos consensos das principais sociedades internacionais de nutrição. Contudo, instabilidade hemodinâmica, hipoperfusão gastrointestinal e gastroparesia são situações comuns durante a fase aguda na UTI, aumentando o risco de intolerância à dieta, pneumonia associada à ventilação mecânica e, no extremo da gravidade, a ocorrência de necrose intestinal não oclusiva. Sendo assim, algumas dúvidas surgem sobre o momento correto do início do suporte nutricional na UTI.

Do ponto de vista fisiológico, a nutrição enteral pode promover aumento do fluxo regional sanguíneo para o sistema esplâncnico. Além disso, há efeitos de redução da atrofia intestinal e manutenção da integridade da mucosa, com possível redução da translocação bacteriana. Porém, em situações de hipoperfusão sistêmica, o aumento da demanda metabólica do intestino durante a alimentação pode não ser compensado pelo sistema cardiovascular, o que favoreceria a isquemia intestinal. Com isso, há riscos e benefícios em se começar nutrição precoce enteral nos pacientes de UTI.

Algumas metanálises sugerem benefício clínico com a introdução precoce de dieta enteral. Porém, o pequeno número de estudos incluídos, assim como a qualidade metodológica desses ensaios clínicos limitam as conclusões. Mais controverso ainda são os pacientes em uso de vasopressores. Baseado em estudos observacionais, não há contraindicação formal em se iniciar a dieta enteral na presença de drogas vasoativas. Em um pequeno número de pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca com necessidade de suporte circulatório mecânico e em pacientes com choque séptico, o início de dieta enteral precoce não foi associado à necrose intestinal ou maior mortalidade. Em uma coorte prospectiva com 1.174 pacientes em uso de vasopressores e ventilação mecânica, comparou-se os pacientes que iniciaram dieta em até 48 horas àqueles que iniciaram mais tardiamente com relação à mortalidade hospitalar. Após correção para possíveis fatores confundidores com um escore de propensão, a mortalidade apresentada foi menor no grupo que iniciou nutrição enteral em até 48 horas. Mais recentemente, uma análise retrospectiva de 346 episódios de pacientes que fizeram uso de droga vasoativa em conjunto com nutrição enteral também não se observou maiores complicações decorrentes da associação.

Contudo, é interessante observar que nessa análise, a tolerância da dieta foi inversamente proporcional à dose de vasopressor. Assim, valores acima de 20 mcg/minuto de noradrenalina estiveram associados à maior incidência de vômitos, maior volume de resíduo gástrico e elevação de lactato sérico. Dessa maneira, conclui-se que o uso de droga vasoativa não contraindica a nutrição enteral, mas quando optado por iniciar a dieta nesse perfil de pacientes, deve-se monitorar com mais atenção a presença de complicações, elevação de lactato ou o progressivo aumento na necessidade de vasopressores. Sugere-se o início com doses baixas (função trófica, 10 a 20 mL/hora) e observação dos sinais de intolerância e/ou da piora hemodinâmica.

Quadro 2. Escore NUTRIC. SOFA: Simplified Organ Failure Assessment Score

Fatores	Pontos do escore NUTRIC			
	0	1	2	3
Idade (anos)	< 50	50-74	≥ 75	—
APACHE II	< 15	15-19	20-27	≥ 28
Escore SOFA basal	< 6	6-9	≥ 10	—
Número de comorbidades	0-1	≥ 2	—	—
Dias de hospitalização antes da UTI	0	≥ 1	—	—
Interleucina-6 (mcg/mL)	0-399	≥ 400	—	—
Escore NUTRIC original: total de pontos dos seis fatores (valor de 0 a 10)				
Escore NUTRIC modificado: total de pontos dos cinco primeiros fatores, menos da interleucina-6 (valor de 0 a 9)				
Risco nutricional: escore ≥ 6 para ambos os escores (original ou modificado)				

Cálculo das necessidades energéticas

Um dos passos iniciais da avaliação nutricional do paciente crítico e também um dos mais difíceis. Conforme revisado recentemente por Fraipont et al., uma visão estática seria o cálculo das necessidades calóricas ser equivalente ao gasto energético total (englobando a taxa metabólica basal, a termogênese induzida pela dieta e o gasto com a atividade física), a fim de se evitar o surgimento de desnutrição. Mas essa visão não é apropriada, pois o gasto energético é diferente nas fases agudas em comparação com as crônicas, e mesmo entre as patologias que motivam a admissão na UTI. É crucial ter em mente que as demandas do paciente mudam ao longo do processo patológico e das fases de recuperação. Dessa forma, fórmulas e receitas prontas são muito úteis e práticas, mas podem induzir a erros de generalização de condutas e tanto *over* como *underfeeding*.

Regras de bolso

A recomendação mais simples e amplamente disseminada pelos consensos por conta de sua praticidade é de se dar uma quantidade fixa de calorias por quilo de peso. A faixa mais usualmente citada nas diversas revisões e recomendações publicadas de sociedades de medicina intensiva e de nutrição fica entre 25 a 35 kcal/kg de peso/dia. Porém, em virtude da natureza heterogênea dos pacientes críticos não só entre si como também ao longo do tempo, essa recomendação estática provavelmente incorre em erros. Uma adaptação é a de se ajustar a quantidade de forma diferente ao longo do tempo, como recomendado pelo consenso da ESPEN (European Society of Parenteral and Enteral Nutrition – Quadro 3). Mesmo assim, não há uma definição clara sobre a divisão entre fase aguda/crônica ou fase catabólica/anabólica no doente crítico.

Equações preditivas

Existem diversas equações preditivas publicadas para calcular o aporte calórico dos indivíduos. Geralmente elas usam dados antropométricos para estimar a demanda energética. Algumas também incluem alguns dados relacionados ao gasto em razão do estresse atual (como temperatura corporal e volume-minuto). Em 2009, Frankenfield et al. compararam diversas equações com a calorimetria indireta em pacientes de UTI sob ventilação mecânica invasiva e demonstraram grande gama de acurácias entre as diversas fórmulas. Em linhas gerais, nenhuma se mostrou adequada. A que teve melhor desempenho foi a Penn State University com 67% de acurácia; a que teve pior desempenho foi a famosa equação de Harris-Benedict não corrigida, com 18% de acurácia somente (Quadro 4). Apesar dessa profusão de fórmulas, Compher et al. recentemente publicaram a avaliação retrospectiva de um banco de dados que sugere que o uso de fórmulas complexas ou simplesmente baseada em peso (do American College of Chest Physicians, no Quadro 4) não diferem em termos de mortalidade no doente crítico.

Calorimetria indireta

A técnica da calorimetria indireta mensura a produção de gás carbônico e o consumo de oxigênio nos gases exalados durante a respiração e calcula o gasto energético a partir disso. Considerada como o padrão-ouro para se mensurar o gasto energético, sua importância reside no fato discutido anteriormente sobre a acurácia das fórmulas disponíveis. Entretanto, a necessidade de um aparelho especificamente destinado para a sua mensuração limita a disseminação dessa técnica.

Singer et al., em 2011, publicaram o estudo-piloto TICACOS que comparou a adequação da oferta calórica pela calorimetria indireta com uma prescrição fixa para pacientes críticos. Nesse estudo, os pacientes do grupo guiado por calorimetria receberam mais calorias e proteína que o grupo-controle. Houve tendência de menor mortalidade hospitalar no grupo guiado por calorimetria (32,3% *versus* 47,7% no grupo-controle, $p = 0,058$), mas maior tempo de ventilação mecânica e de permanência na UTI, além de maior incidência de infecções. Sendo assim, ainda se aguardam melhores estudos a fim de se avaliar a real necessidade de se utilizar a calorimetria indireta com frequência nos pacientes críticos.

Necessidades proteicas no paciente de UTI

Durante o estado catabólico que caracteriza os pacientes de UTI, há grande aumento no consumo das reservas proteicas, da mesma forma que há grande aumento na síntese de proteínas. Esse balanço entre produção e consumo é complexo e os efeitos da nutrição sobre ele

Quadro 3. Recomendações vigentes nos consensos de nutrição em UTI para cálculo do aporte calórico

Consenso da ESPEN	Consenso da ASPEN	Consenso canadense
▪ Na fase aguda uma oferta energética maior que 20-25 kcal/kg/dia pode estar associada a desfechos desfavoráveis (grau de recomendação C) ▪ Na recuperação (fase anabólica), o objetivo deveria ser 25-30 kcal/kg/dia (grau de recomendação C)	▪ Necessidades energéticas podem ser preditas com equações ou mensuradas com calorimetria indireta. As equações preditivas devem ser usadas com cautela, uma vez que elas são menos acuradas que a calorimetria indireta. Em pacientes obesos, as equações preditivas são ainda mais problemáticas (grau de recomendação E)	▪ Não há dados suficientes para se realizar uma recomendação sobre o uso de calorimetria indireta *versus* equações preditivas para se determinar as necessidades energéticas ou guiar quando a nutrição deve ser suplementada em pacientes críticos

Quadro 4. Equações utilizadas para predizer o gasto energético diário. Peso geralmente utilizado é o atual ou de admissão hospitalar (o que for menor).

Equações preditivas de gasto energético diário em UTI
Harris-Benedict Homem: (13,75 x peso em kg) + (5 x altura em cm) – (6,8 x idade em anos) + 66 Mulher: (9,6 x peso em kg) + (1,8 x altura em cm) – (4,7 x idade em anos) + 655
American College of Chest Physicians Independente do sexo: 25 kcal/kg
Ireton-Jones Independente do sexo: 1.925 – (10 x idade em anos) + (5 x peso em kg) + (281 x sexo) + (292 x trauma) + (851 x queimados)
Mifflin St Jeor Homem: (10 x peso em kg) + (6,25 x altura em cm) – (5 x idade em anos) + 5 Mulher: (10 x peso em kg) + (6,25 x altura em cm) – (5 x idade em anos) -161
Penn State University modificada (PSUm) PSUm: (0,96 x resultado da equação de Mifflin St Jeor) + (167 x temp. máxima em °C) + (31 x Vmin em L/min) – 6.212
Na fórmula de Ireton-Jones, no sexo deve-se colocar 1 se for masculino ou zero se for feminino; no trauma deve-se colocar 1 se tiver trauma ou zero se não; nos queimados, deve-se colocar 1 se for paciente vítima de queimadura e zero se não. Para calcular o PSUm, primeiramente deve-se calcular o gasto estimado pela equação de Mifflin St Jeor. Depois, o resultado é colocado na fórmula, juntamente com a temperatura máxima medida nas últimas 24 horas e o volume-minuto mensurado no ventilador em litros/minuto. Percebe-se que essa fórmula apresenta algum ajuste para a condição atual de estresse do paciente, mas necessita que o paciente esteja em ventilação mecânica invasiva.

ainda são desconhecidos. Alguns estudos observacionais sugerem que ofertas proteicas de pelo menos 1,5 g/kg/dia estão associadas a melhores resultados clínicos, como o de Allingstrup et al. Entretanto, análises *post hoc* de estudos clínicos sugerem o contrário. Alguns estudos clínicos que têm por objetivo estudar uma maior oferta de proteínas em comparação com quantidades menores em torno de 1 g/kg/dia estão em andamento. Até sua divulgação, a oferta em torno de 1,2 a 2 g/kg/dia de proteínas é sugerida pelos consensos e revisões sobre o assunto (ofertas maiores que 1,5 g/kg/dia talvez devam ser reservadas para pacientes com catabolismo muito exacerbado, como grandes queimados, trauma e traumatismo cranioencefálico grave).

Figura 3. Associação entre oferta calórica administrada (% do valor calculado) e mortalidade no doente crítico segundo estratos do NUTRIC Score. Adaptado de McClave et al., Crit Care Med. 2014;42:2600-10.

Objetivos da oferta calórica no paciente crítico

Uma vez que se estabeleça o alvo calórico a ser alcançado no paciente de UTI (abordado no tópico "Cálculo das necessidades energéticas"), uma grande discussão surge sobre a necessidade de ser alcançado em plenitude e com qual velocidade. Alguns estudos observacionais (como Alberda et al., 2009 e Elke et al., 2014) sugerem uma associação entre maior oferta calórica e menor mortalidade. Interessante também os achados que tal associação seria mais relevante em pacientes com IMC < 25 kg/m² e > 35 kg/m² (talvez pela maior incidência de desnutrição nesses extremos). Além disso, dados do NUTRIC escore sugerem que os pacientes de maior risco sejam justamente aqueles que possivelmente apresentariam maior benefício da melhor adequação nutricional (Figura 3).

Os dados da Figura 3 também demonstram que os pacientes de menor risco (escore < 6) apresentam maior mortalidade quanto mais próximos de 100% da oferta nutricional alcançada. Esse paradoxo pode ser justificado pela natureza observacional desses estudos, inerente a vieses. Esse viés é presente em diversos estudos observacionais em nutrição: os pacientes menos graves sobrevivem mais tempo e, por isso, conseguem alcançar valores próximos a 100% do calculado e os mais graves falecem antes de conseguir isso. Sendo assim, a impressão é que os pacientes sobreviveram porque receberam mais oferta calórica, enquanto o mais correto seria que os pacientes sobreviveram e por isso receberam mais oferta calórica. Como tanto o NRS 2002 como o NUTRIC Score valorizam a gravidade atual do paciente (pelo APACHE II, que está incorporado em ambos os escores), quanto maior a chance de óbito e maior a gravidade, maior serão ambos os escores nutricionais. Tendo esse fato em vista, uma reinterpretação da Figura 3 é que nos estratos mais graves, os pacientes que conseguem sobreviver à doença crítica ficam vivos mais tempo e por isso conseguem alcançar o objetivo nutricional calculado (de novo, sobreviveram primeiro e por isso alcançaram o alvo ca-

lórico predito, e não o contrário). Nos estratos menos graves, os pacientes que evoluem bem rapidamente saem da UTI (p. ex., os pacientes em pós-operatório de cirurgias de alto risco) e não ficam tempo suficiente para alcançar o alvo nutricional. Naqueles que necessitam maior tempo de permanência (e, portanto, mais complicados ou quando ocorreu alguma intercorrência, fato este que traz impactos na morbimortalidade), aí sim conseguem alcançar o objetivo nutricional calculado. Por isso, a associação entre maior oferta calórica e maior mortalidade (nesses estratos menos graves, com baixa mortalidade, ficar mais tempo na UTI está associado tanto a maior chance de óbito quanto a maior oferta calórica, sendo então um fator de confusão). A realização de estudos clínicos randomizados poderia controlar esses viéses.

Doig et al. publicaram, em 2008, um estudo tipo *cluster* randomizado no qual o uso de protocolos institucionais aumentou a adequação nutricional dos pacientes, mas não houve impactos clínicos em termos de mortalidade ou permanência na UTI ou no hospital. O estudo randomizado TICACOS já comentado anteriormente também administrou mais nutrição em comparação com o grupo-controle. Como já dito, houve tendência à redução de mortalidade, mas aumento no tempo de permanência em UTI e hospital, além de mais infecções. Em um estudo recente, chamado EDEN (*Trophic vs full-energy enteral nutrition in mechanically ventilated patients with acute lung injury*), os autores avaliaram o impacto de uma oferta nutricional trófica enteral (aproximadamente 25% do cálculo diário) em comparação com um aporte pleno durante uma semana em pacientes em ventilação mecânica invasiva com lesão pulmonar. Não se observou impactos positivos de curto e longo prazos entre os pacientes. Um dado relevante é que os pacientes incluídos no estudo EDEN eram relativamente jovens (média de 52 anos) e com IMC em torno de 30 kg/m². A baixa probabilidade de desnutrição nessa amostra é uma das explicações para os achados negativos.

Outros estudos também compararam diferentes ofertas nutricionais nas primeiras semanas de internação na UTI, mas principalmente pela administração de nutrição parenteral (NP). Esses estudos serão comentados no tópico Nutrição Parenteral.

Nutrição enteral

A administração da nutrição deve ser inicialmente via enteral nos pacientes críticos. Essa premissa é baseada em estudos observacionais que sugerem o benefício fisiopatológico da nutrição enteral em termos de trofismo intestinal, menor chance de hiperglicemia que a via parenteral e a associação sugerida por metanálises com menor taxa de infecções e menos custos quando comparada com a parenteral. As recomendações atuais das sociedades internacionais sugerem fortemente a via enteral como preferencial nos pacientes de UTI.

Num estudo recente chamado CALORIES, Harvey et al. compararam a via enteral com a parenteral como forma inicial de administração da nutrição em pacientes de UTI (os pacientes incluídos deveriam ter a possibilidade de receber tanto nutrição enteral como parenteral, a fim de excluir pacientes que teriam contraindicação a receber uma ou outra). Nos 2.400 pacientes estudados, não houve diferenças de mortalidade, taxas de infecções ou eventos adversos. Sendo assim, não foram observadas vantagens na oferta parenteral como forma inicial de administrar nutrição nos pacientes em que a nutrição enteral é possível.

A via de nutrição enteral também já foi estudada. Como gastroparesia é relativamente frequente em UTI (uso de opiáceos, hipoperfusão esplâncnica, uso de sedação, hipertensão intracraniana etc.), o uso de nutrição enteral pós-pilórica poderia aumentar a taxa de sucesso e a velocidade com que se obtém o alvo nutricional. Além disso, poderia haver redução na taxa de aspiração e de pneumonia associada à ventilação mecânica. Entretanto, a colocação da sonda de nutrição em posição gástrica é mais fácil e rápida, sendo que a maioria dos pacientes de UTI tolera bem a infusão de dieta no estômago. Em um dos maiores estudos sobre o assunto, Davies et al. não demonstrou diferenças entre as duas vias de administração de dieta enteral. Dessa forma, pode-se dizer que a maioria dos pacientes pode receber dieta enteral via gástrica com sucesso. Caso haja intolerância na infusão por conta de refluxo excessivo e/ou gastroparesia, a infusão pós-pilórica pode ser tentada como alternativa. A utilização de pró-cinéticos também é possível nos casos de paresia e íleo, sendo que a eritromicina intravenosa parece ser mais efetiva que a metoclopramida, mas com os riscos de exposição do paciente a antibióticos.

A mensuração rotineira do volume residual gástrico como ferramenta para prevenir aspirações e pneumonias também vem sendo questionada. Nessa técnica, a sonda é aspirada a cada determinado intervalo (p.ex., de 6 em 6 horas) e o volume aspirado é medido. Caso esteja acima de determinado limiar, a infusão é reduzida/pausada e/ou é iniciada administração de pró-cinéticos. Nos casos em que estiver abaixo desse limiar, o volume aspirado é retornado ao paciente pela sonda (para não reduzir o aporte nutricional pela remoção rotineira de dieta durante os episódios de aspiração da sonda) e a dieta é mantida. Em dois estudos recentes, Montejo et al. e Reignier et al. não demonstraram que a mensuração rotineira traz qualquer impacto clínico positivo. Sendo assim, essa medida trabalhosa implementada em todos os pacientes na UTI provavelmente não traz impacto benéfico. Deve-se ressaltar que os pacientes de alto risco de intolerância gastrointestinal e os pacientes cirúrgicos não foram adequadamente representados nesses estudos. Quando se opta por utilizá-la, o limiar sugerido atualmente é por volta de 500 mL.

Nutrição parenteral

O papel da nutrição parenteral nos pacientes de UTI é tema de frequentes discussões nos dias de hoje. Se por um

lado há o benefício de rapidamente suplementar a oferta enteral e evitar o surgimento de déficit nutricional, há o risco de hiperglicemia, associação com infecção de corrente sanguínea pelo cateter venoso central e riscos de *overnutrition*. A controvérsia também fica clara ao se comparar as recomendações acerca do início da parenteral em UTI nos consensos europeu e americano vigentes. Enquanto o consenso europeu recomenda o início da dieta parenteral de forma precoce (em 48 horas da admissão na UTI) com objetivo de prevenir o déficit nutricional, o consenso americano sugere que se aguarde pelo menos uma semana antes de considerar a parenteral em indivíduos eutróficos.

Um dos maiores estudos sobre o assunto foi publicado por Casaer et al., em 2011 (EPaNIC study). Basicamente os autores procuraram comparar as recomendações europeias (início precoce em até 3 dias) *versus* a americana (início após uma semana) em 4.640 pacientes de UTI. O grupo que recebeu a parenteral de forma tardia apresentou menos infecções, menos tempo de ventilação mecânica, menos tempo de internação em UTI e hospitalar, além da redução de mortalidade em comparação com o grupo precoce. Como ambos os grupos receberam a mesma quantidade de nutrição enteral na primeira semana, as diferenças encontradas seriam atribuíveis à oferta precoce da parenteral. Mas algumas críticas a esse estudo são discutidas na literatura:

- 60% da população estudada foram pacientes submetidos à cirurgia cardíaca (que usualmente não necessitam de nutrição parenteral).
- O grupo que recebeu a parenteral precoce também recebeu elevada carga de glicose intravenosa nos primeiros dois dias como parte do protocolo, o que pode ser deletério pelos efeitos hiperglicêmicos induzidos por tal conduta.
- A administração calórica foi em torno de 24 a 36 kca/kg/dia em pacientes na primeira semana de UTI, com IMC entre 20 e 30 kg/m^2. Tal conduta pode induzir *overfeeding* em uma população eutrófica, especialmente no grupo que utilizou parenteral precoce.
- A definição de "risco nutricional" no estudo foi uma pontuação ≥ 3 no NRS 2002. Pode ser que tal escore não seja adequado para se definir quais pacientes de UTI são mais adequados para se administrar a parenteral.

Outro estudo relevante que procurou estudar o impacto da nutrição parenteral suplementar foi um estudo suíço de Heidegger et al. Nesse estudo com 305 pacientes, aqueles que no terceiro dia não conseguissem alcançar o aporte calórico pleno enteral foram randomizados para continuar somente via enteral ou receber nutrição parenteral suplementar para alcançar 100% do aporte do quarto ao oitavo dia de internação. O objetivo primário foi a redução de infecções nosocomiais do 8º ao 28º dia de internação. Os autores demonstraram redução na taxa, apesar de que ao se avaliar os tipos de infecções, não se observou impacto em sítios relevantes como pneumonia, abdominal, corrente sanguínea ou urossepse. Houve redução significativa apenas em sítios definidos como outros (pele, trato respiratório alto, ósseo, partes moles), de impacto incerto na prática clínica.

Um terceiro estudo foi o de Doig et al., publicado no *JAMA* em 2013. Nesse estudo, os autores avaliaram 1.372 pacientes com contraindicação relativa a iniciar a nutrição enteral precoce. Esses pacientes foram randomizados para início de parenteral precoce (em até 24 horas da admissão na UTI) ou tratamento a critério do médico que assistia o doente. Não houve diferenças na mortalidade em 60 dias (objetivo primário) nem no tempo de internação, mas houve redução no tempo de ventilação mecânica (objetivo terciário) no grupo com parenteral precoce. A introdução muito precoce nesse estudo, em período em que muitos pacientes não apresentam estabilidade hemodinâmica (primeiras 24 horas de admissão na UTI) pode resultar em maior estresse metabólico e aumento nos efeitos deletérios.

Dessa forma, em pacientes previamente eutróficos, parece ser adequado aguardar por pelo menos uma semana para início de parenteral, sempre se priorizando o aporte enteral. Como descrito no consenso americano, os benefícios da parenteral seriam esperados no uso por mais de uma semana. Sendo assim, em pacientes com expectativa de uso por curto período, não se sugere o início (grau de recomendação B). Nos pacientes em que a expectativa seria o uso prolongado de parenteral (p. ex., amplas ressecções intestinais com evolução para síndrome do intestino curto), após o período inicial de estabilização hemodinâmica, se poderia começar a nutrição parenteral. Nos pacientes previamente desnutridos, a nutrição parenteral também pode ser começada após a estabilização hemodinâmica, mas com maior atenção para a possibilidade de síndrome de realimentação (especialmente com monitoração do fósforo sérico).

Um último aspecto relevante é a composição dos lípides usados nas soluções parenterais. Formulações lipídicas baseadas em óleo de soja apresentam perfil mais pró-inflamatório por conta da grande quantidade de triglicérides poli-insaturados ômega 6 (especialmente ácido linoleico). Emulsões lipídicas baseadas em óleo de peixe, ricos em ácidos graxos ômega 3 (ácido eicosapentaenoico e ácido docosa-hexaenoico), permitem modulação inflamatória melhor que a resultante do uso de óleo de soja. Além disso, o uso de óleo de oliva, rica em ácidos graxos monoinsaturados, e triglicérides de cadeia média também são usados em misturas conhecidas como SMOF (*soy, medium-chain, olive and fish* – soja, cadeia média, oliva e peixe), que permitem redução da quantidade de triglicérides ômega 6 e configuração menos deletéria. Na atualidade, alguns estudos pequenos e metanálises sugerem que a atenção deve ser dada para reduzir o potencial iatrogênico da administração de composições muito ricas em ômega 6.

Imunonutrição

O conceito de imunonutrição reside na administração de nutrição enriquecida com diversos nutrientes com a finalidade de promover melhora da resposta imune. Essa

associação de elementos pode ser macronutriente (aminoácidos específicos como glutamina e arginina, ou lípides como ômega 3) ou micronutriente (vitaminas A, C e E, antioxidantes, selênio e zinco). Infelizmente, apesar de estudos observacionais, um racional fisiopatológico e alguns estudos pequenos sugerirem o benefício dessa abordagem no doente crítico, os últimos trabalhos demonstram resultados desencorajadores, porém igualmente relevantes para entender melhor o papel desses nutrientes.

A glutamina é um aminoácido semiessencial que apresenta reduções dos níveis séricos durante o desenvolvimento da doença crítica. Há associação entre baixos níveis de glutamina e maior mortalidade. Alguns estudos pequenos sugeriam o benefício da suplementação para redução de complicações infecciosas. Mas recentes estudos clínicos questionam a aplicação generalizada desse imunonutriente entre os pacientes críticos. O estudo SIGNET (*Scottish Intensive Care Glutamine or Selenium Evaluative Trial*) envolveu 500 pacientes randomizados para receber glutamina durante a nutrição parenteral ou não. Não houve diferenças de infecção (objetivo primário), mortalidade ou tempo de permanência. Porém, no estudo REDOXS (*Reducing Deaths Due to Oxidative Stress*), os pesquisadores avaliaram a administração de doses maiores de glutamina em 1.223 pacientes. Não houve benefícios clínicos, mas, pior, houve aumento absoluto de 6,5% de mortalidade em seis meses, principalmente em pacientes com disfunção de múltiplos órgãos e lesão renal aguda. Finalmente, em um estudo com imunonutrição enteral que incluía glutamina e outros antioxidantes em pacientes com ventilação mecânica invasiva (*Meta-Plus study*), não se observou impacto clínico em redução na taxa de infecções nosocomiais, mas houve aumento na mortalidade em seis meses no subgrupo com internação na UTI por causas clínicas. Dessa forma, a administração de glutamina em todos os pacientes críticos (mesmo em uso de nutrição parenteral) não parece ser adequada, principalmente naqueles que ainda apresentam lesão renal grave e/ou disfunções orgânicas.

O uso de arginina está associado a menor taxa de infecções quando em uso em pacientes cirúrgicos fora da UTI. No ambiente de terapia intensiva, a arginina pode potencializar a produção de óxido nítrico e promover instabilidade hemodinâmica e efeitos de disfunção imunológica. Em um recente consenso, o uso de arginina foi sugerido em pacientes cirúrgicos, porém fora da UTI. Na condição crítica, não há evidências que suportem o uso.

O uso de micronutrientes é fortemente sugerido, mas em doses nutricionais, especialmente em nutrição parenteral. Alguns estudos tentaram avaliar os efeitos imunomodulatórios com doses maiores, mas de modo geral os resultados com esses micronutrientes têm demonstrado algum benefício quando a população estudada apresenta algum grau ou risco de deficiência no nutriente em questão (por questões geográficas, por exemplo). Assim, o papel da administração de micronutrientes reside na suplementação com fins de reposição, e não de supradosagem farmaconutricional.

Considerações finais

O potencial da terapia nutricional de trazer impactos ao paciente de UTI é cada vez mais conhecido. Entretanto, muitas dúvidas ainda persistem quanto à população de risco, tempo certo da introdução da nutrição, formulações mais adequadas e quantidade correta à condição crítica do paciente de UTI. Alguns elementos isolados também têm sido estudados quanto ao potencial imunomodulador, mas com resultados controversos demais para se defender a ampla utilização nos doentes. Melhores estudos são urgentemente aguardados para se conhecer melhor essa terapia.

Referências bibliográficas

1. Alberda C, Gramlich L, Jones N, Jeejeebhoy K, Day AG, Dhaliwal R, Heyland DK. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. Intensive Care Med. 2009;35:1728-37.
2. Allen JM. Vasoactive substances and their effects on nutrition in the critically ill patient. Nutr Clin Pract. 2012;27:335-9.
3. Allingstrup MJ, Esmailzadeh N, Wilkens Knudsen A, Espersen K, Hartvig Jensen T, Wiis J, et al. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients. Clin Nutr. 2012;31:462-8.
4. Andrews PJ, Avenell A, Noble DW, Campbell MK, Croal BL, Simpson WG, et al.; Scottish Intensive care Glutamine or Selenium Evaluative Trial Trials Group. Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients. BMJ. 2011;342:d1542.
5. Canadian clinical practice guidelines updated. Disponível em http://www.criticalcarenutrition.com/docs/cpgs2012/3.1.pdf [Acessado em abril de 2015].
6. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. N Engl J Med. 2011;365:506-17.
7. Casaer MP, van den Berghe G. Nutrition in the acute phase of critical illness. N Engl J Med. 2014;370:1227-36.
8. Casaer MP, Wilmer A, Hermans G, Wouters PJ, Mesotten D, Van den Berghe G. Role of disease and macronutrient dose in the randomized controlled EPaNIC trial: A post hoc analysis. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187:247-55.
9. Compher C, Nicolo M, Chittams J, Kang Y, Day AG, Heyland DK. Clinical outcomes in critically ill patients associated with the use of complex vs weight-only predictive energy equations. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014 May 6. [Epub ahead of print].
10. Davies AR, Morrison SS, Bailey MJ, Bellomo R, Cooper DJ, Doig GS, et al.; ENTERIC Study Investigators; ANZICS Clinical Trials Group. A multicenter, randomized controlled trial comparing early nasojejunal with nasogastric nutrition in critical illness. Crit Care Med. 2012;40:2342-8.
11. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. What is subjective global assessment of nutritional status? J Parenter Enteral Nutr. 1987;11:8-13.
12. Doig GS, Heighes PT, Simpson F, Sweetman EA. Early enteral nutrition reduces mortality in trauma patients requiring intensive care: a meta-analysis of randomised controlled trials. Injury. 2011;42:50-6.
13. Doig GS, Heighes PT, Simpson F, Sweetman EA, Davies AR. Early enteral nutrition, provided within 24 h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. Intensive Care Med. 2009;35:2018-27.
14. Doig GS, Simpson F, Finfer S, et al. Effect of evidence-based feeding guidelines on mortality of critically ill adults: a cluster randomized controlled trial. JAMA. 2008;300:2731-41.
15. Doig GS, Simpson F, Sweetman EA, Finfer SR, Cooper DJ, Heighes PT, et al.; Early PN Investigators of the ANZICS Clinical Trials Group. Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition. A randomized controlled trial. JAMA. 2013;309:2130-8.
16. Edmunds CE, Brody RA, Parrott JS, Stankorb SM, Heyland DK. The effects of different IV fat emulsions on clinical outcomes in critically ill patients. Crit Care Med. 2014;42:1168–77.
17. Elke G, Wang M, Weiler N, Day AG, Heyland DK. Close to recommended caloric and protein intake by enteral nutrition is associated with better clinical outcome of critically ill septic patients: secondary analysis of a large international nutrition database. Crit Care. 2014; 18:R29.
18. Flordelís Lasierra JL, Pérez-Vela JL, Umezawa Makikado LD, Torres Sánchez E, Colino Gómez L, Maroto Rodríguez B, et al. Early Enteral Nutrition in Patients With Hemodynamic Failure Following Cardiac Surgery. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2015;39:154-62.
19. Fontes D, Generoso SV, Correia MITD. Subjective global assessment: A reliable nutritional assessment tool to predict outcomes in critically ill patients. Clinical Nutrition. 2014;33:291-5.

20. Fraipont V, Preiser JC. Energy estimation and measurement in critically ill patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2013;37:705-13.
21. Frankenfield DC, Coleman A, Alam S, Cooney RN. Analysis of estimation methods for resting metabolic rate in critically ill adults. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2009;33:27-36.
22. Grau-Carmona T, Bonet-Saris A, García-de-Lorenzo A, Sánchez-Alvarez C, Rodríguez-Pozo A, Acosta-Escribano J, et al. Influence of n-3 polyunsaturated fatty acids enriched lipid emulsions on nosocomial infections and clinical outcomes in critically ill patients: ICU Lipids Study. Crit Care Med. 2015;43:31-9.
23. Hadfield RJ, Sinclair DG, Houldsworth PE, Evans T. Effects of enteral and parenteral nutrition on gut mucosal permeability in the critically ill. Am J Respir Crit Care Med. 1995;152:1545-8.
24. Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, Bear DE, Segaran E, Beale R, et al.; CALORIES Trial Investigators. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. N Engl J Med. 2014;371:1673-84.
25. Heidegger CP, Berger MM, Graf S, Zingg W, Darmon P, Costanza MC, et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomized controlled clinical trial. Lancet. 2013;381:385-93.
26. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, et al.; Canadian Critical Care Trials Group. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2011;364:1293-304.
27. Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M, et al.; Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. N Engl J Med. 2013;368:1489-97.
28. Heyland DK, Dhaliwal R, Jiang X, Day AG. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. Critical Care. 2011;15:R268.
29. Khalid I, Doshi P, DiGiovine B. Early enteral nutrition and outcomes of critically ill patients treated with vasopressors and mechanical ventilation. Am J Crit Care. 2010;19:261-8.
30. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M; Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. Clinical Nutrition. 2003;22:415-21.
31. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, et al.; DGEM (German Society for Nutritional Medicine), Ebner C, Hartl W, Heymann C, Spies C; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. Clin Nutr. 2006;25:210-23.
32. Maicá AO, Schweigert ID. Avaliação nutricional em pacientes graves. Rev Bras Ter Intensiva. 2008;20:286-95.
33. Manzanares W, Dhaliwal R, Jurewitsch B, Stapleton RD, Jeejeebhoy KN, Heyland DK. Alternative lipid emulsions in the critically ill: a systematic review of the evidence. Intensive Care Med. 2013;39:1683-94.
34. Manzanares W, Dhaliwal R, Jurewitsch B, Stapleton RD, Jeejeebhoy KN, Heyland DK. Parenteral fish oil lipid emulsions in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2014;38:20-8.
35. McClave SA, Martindale RG, Rice TW, Heyland DK. Feeding the critically ill patient. Crit Care Med. 2014;42:2600-10.
36. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, et al.; American College of Critical Care Medicine; Society of Critical Care Medicine. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2009;33:277-316.
37. Mendes P V, Taniguchi LU. Avaliação inicial do doente crítico: quando iniciar a terapia nutricional. In: Toledo D, Castro M, organizers. Terapia Nutricional em UTI. Rio de Janeiro: Rubio, 2015. v.1, pp.49-56.
38. Montejo JC, Miñambres E, Bordejé L, Mesejo A, Acosta J, Heras A, et al. Gastric residual volume during enteral nutrition in ICU patients: the REGANE study. Intensive Care Med. 2010;36:1386-93.
39. Needham DM, Dinglas VD, Bienvenu OJ, Colantuoni E, Wozniak AW, Rice TW, Hopkins RO; NIH NHLBI ARDS Network. One year outcomes in patients with acute lung injury randomised to initial trophic or full enteral feeding: prospective follow-up of EDEN randomised trial. BMJ. 2013;346:f1532.
40. Needham DM, Dinglas VD, Morris PE, Jackson JC, Hough CL, Mendez-Tellez PA, et al.; NIH NHLBI ARDS Network. Physical and cognitive performance of patients with acute lung injury 1 year after initial trophic versus full enteral feeding. EDEN trial follow-up. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188:567-76.
41. Preiser JC, van Zanten AR, Berger MM, Biolo G, Casaer MP, Doig GS, et al. Metabolic and nutritional support of critically ill patients: consensus and controversies. Critical Care. 2015;19:35.
42. Puthucheary ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. JAMA. 2013;310: 1591-600.
43. Rahman A, Hasan RM, Agarwala R, Martin C, Day AG, Heyland DK. Identifying critically-ill patients who will benefit most from nutritional therapy: Further validation of the "modified NUTRIC" nutritional risk assessment tool. Clin Nutrition. 2015 Jan 28. pii: S0261-5614(15)00037-0. doi: 10.1016/j.clnu.2015.01.015.
44. Rai SS, O'Connor SN, Lange K, Rivett J, Chapman MJ. Enteral nutrition for patients in septic shock: a retrospective cohort study. Crit Care Resusc. 2010;12:177-81.
45. Reignier J, Mercier E, Le Gouge A, Boulain T, Desachy A, Bellec F, et al.; Clinical Research in Intensive Care and Sepsis (CRICS) Group. Effect of not monitoring residual gastric volume on risk of ventilator-associated pneumonia in adults receiving mechanical ventilation and early enteral feeding: a randomized controlled trial. JAMA. 2013;309:249-56.
46. Ridley E, Gantner D, Pellegrino V. Nutrition therapy in critically ill patients – a review of current evidence for clinicians. Clin Nutr. 2015 Jan 7. pii: S0261-5614(14)00306-9. doi: 10.1016/j.clnu.2014.12.008.
47. Singer P, Anbar R, Cohen J, Shapiro H, Shalita-Chesner M, Lev S, et al. The tight calorie control study (TICACOS): a prospective, randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill patients. Intensive Care Med. 2011;37:601-9.
48. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: intensive care. Clin Nutr. 2009;28:387-400.
49. The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network; Truwit JD, Bernard GR, Steingrub J, Matthay MA, Liu KD, Albertson TE, et al. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. JAMA. 2012; 307:795-803.
50. van Zanten ARH, Sztark F, Kaisers UX, Zielmann S, Felbinger TW, Sablotzki AR, et al. High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU. A randomized clinical trial. JAMA. 2014;312:514-24.
51. Waitzberg DL, Caiaffa WT, Correia MITD. Hospital Malnutrition: the Brazilian national survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. Nutrition. 2001;17: 573-80.
52. Weijs P, Cynober L, DeLegge M, Kreymann G, Wernerman J, Wolfe RR. Proteins and amino acids are fundamental to optimal nutrition support in critically ill patients. Critical Care. 2014;18:591.
53. Weijs PJM, Stapel SN, Groot SDW. Optimal protein and energy nutrition decreases mortality in mechanically ventilated, critically ill patients: a prospective observational cohort study. J Parenter Enteral Nutr. 2012;36:60-8.
54. Yang S, Wu X, Yu W, Li J. Early enteral nutrition in critically ill patients with hemodynamic instability: an evidence-based review and practical advice. Nutr Clin Pract. 2014;29:90-6.

Qualidade e Prevenção de Complicações em UTI

8

Fábio Poianas Giannini

SUMÁRIO

Introdução

Mais de 15 anos após a maior publicação de impacto sobre falhas na assistência a saúde[1], ainda não se conseguiu atingir o patamar desejado de qualidade do serviço assistencial de forma segura e efetiva. Com efeito, a evolução das boas práticas na área da saúde é cronicamente bloqueada por inúmeras instâncias econômicas e políticas e é ainda mais difícil em uma realidade volátil e incerta como a brasileira.

Quando se discute qualidade como uma propriedade dos serviços prestados, uma definição frequentemente citada é a que foi desenvolvida pelo Institute of Medicine (Lohr 1990)[1]:

"A qualidade do atendimento é o grau em que os serviços de saúde para indivíduos e populações aumentam a probabilidade de resultados de saúde desejados e são consistentes com o conhecimento profissional atual (...)."

Dessa forma, a maneira como o atendimento é realizado deve refletir o uso adequado dos mais atuais conhecimentos científicos, clínicos, cognitivos e de organização dos cuidados de saúde.

Uma outra maneira de abordar a qualidade é quando se pensa em sistemas. Usa-se essa palavra com muita liberdade nas áreas econômica, social, biológica e tecnológica, mas pouco se reflete sobre o seu significado. Os gregos, que cunharam essa definição, estavam se referenciando a um conjunto de elementos interconectados que trabalham juntos para um objetivo, uma finalidade. Nesse contexto, e falando especificamente de sistemas de saúde, qualidade seria a garantia da conquista extraindo o máximo do trabalho sem desperdício.

Na opinião pessoal do autor, uma definição mais simples e que os interlocutores possam entender de forma prática: "Qualidade é entregar o que se promete". E as promessas dos participantes do cuidado à saúde, costumam englobar tanto o resultado final (p.ex., tratamento adequado), quanto o processo para atingi-lo (p.ex., de forma humanizada, eficaz etc.).

Quando se fala de saúde, as expectativas dos consumidores são bastante altas, até porque as promessas dos prestadores os guiam nesta direção. Desafio o leitor a investigar as rebuscadas missões, visões e valores que os prestadores de saúde (públicos e privados) declaram. Infelizmente, não se encontra sintonia entre a prática da maioria dessas instituições e os valores declarados.

A população exige que o resultado final seja adequado e espera excelência em todo o processo, pois o mesmo não está isento de provações e sofrimento, pelo contrário. Nos dois sentidos, tanto da entrega quanto do acolhimento, tem-se falhado miseravelmente.

Este capítulo tentará delinear as principais barreiras para a entrega de cuidado de saúde com qualidade no nosso meio, focando especialmente nas ocorrências das unidades de terapia intensiva (UTI). Para tal tarefa, alguns conceitos são importantes.

Cenário

Aproximadamente 15 anos atrás, diversas publicações anglo-saxônicas começaram a delinear um painel extremamente sombrio da assistência à saúde.

De forma pragmática, o interesse final dos autores era questionar o absurdo gasto com as práticas de saúde instaladas na época e os resultados obtidos.

Duas das afirmações mais assustadoras diziam:

- Aproximadamente 98 mil pessoas morrem todos os anos em hospitais, como resultado de danos relacionados aos cuidados de saúde (IOM, 1999)[1].
- Os custos diretos com eventos adversos evitáveis em hospitais são estimados entre 17 e 29 bilhões de dólares, dos quais mais da metade são custos de saúde (excetuando-se ações judiciais e outros custos posteriores) (IOM, 1999)[1].

Esses dados ajudaram a iniciar uma discussão profunda que foi além do pragmatismo inicial. A situação demonstrada era claramente inaceitável. Anos depois, pode-se enxergar que algumas instituições aprenderam a ter uma "cultura da consciência", a entender que o erro na assistência é passível de prevenção e que mesmo que se continue errando, essa falha não necessariamente precisa se transformar em dano para o paciente. Quando uma instituição de saúde amadurece esse conceito, pode-se dizer que ocorreu uma transição para a cultura de segurança.

Quando se fala em segurança, a atenção está claramente focada primeiramente no paciente. Os processos são delineados e revistos com o sólido intuito de melhorar a qualidade entregue, especialmente minimizando riscos.

Crossing the Quality Chasm (Cruzando o abismo da qualidade – livre tradução do autor) é uma publicação que forneceu, em 2001, um modelo para o futuro e explorou conceitualmente seis objetivos para melhora da qualidade ao atendimento prestado, redesenhando os cuidados à saúde.

Esses seis objetivos de melhora, que podem ser vistos também como seis dimensões de qualidade, são:

1. Segurança: o cuidado deve ser seguro para os pacientes em todo o sistema.
2. Eficácia: a ciência e as evidências científicas por trás de saúde devem ser aplicadas e servir como padrão na prestação dos cuidados.
3. Eficiência: cuidados e serviço entregues devem ser custo-efetivos, e tudo que for desperdício (tempo, energia, recursos) deve ser removido do sistema.
4. Oportuno: os pacientes devem ter a experiência sem espera significativa ou atrasos no recebimento de cuidados e serviços.
5. Centrado no paciente: o sistema deve girar em torno do paciente, respeitar suas preferências, e colocá-lo no controle.
6. Equitativo: o tratamento desigual deve ser um fato do passado; disparidades no cuidado devem ser erradicadas.

Do ponto de vista teórico, quando se esmiuçam esses conceitos, sobre o quanto se poderia avançar ao utilizá-los no cuidado à saúde, percebe-se que o potencial que pode ser atingido é bastante animador. Na prática, porém, a evolução do processo de cuidado não é tão brilhante assim. A dificuldade na implantação desses objetivos pode ser observada no cuidado de saúde norte-americano, europeu ocidental ou brasileiro, em intensidades diferentes.

Quando esses conceitos foram expostos e começaram a ser discutidos, eles incomodaram. Bateram de frente com uma cultura paternalista, centrada no médico, que nunca se preocupou com custos e cujo resultado das ações era visto de forma míope, sem considerar os benefícios para o sistema como um todo. Foi necessário muito tempo para se criar o entendimento de que as instituições prestadoras do serviço de saúde, as fontes pagadoras e a sociedade, enquanto consumidores, precisariam de profundo alinhamento para promover as mudanças necessárias.

Apesar de diversas melhoras pontuais em muitos aspectos, e algumas ilhas de qualidade que se aproximam dos conceitos propostos, a estrutura ainda é profundamente ineficaz e ineficiente, os processos não estão centrados no paciente e a cultura de segurança ainda não está arraigada na maioria dos participantes do cuidado à saúde.

Então, como dar o próximo passo? Como atingir resultados que todos considerem verdadeiramente positivos? Analisando algumas características dos serviços de saúde e alguns conceitos que são importantes para definir os planejamentos e avançar na discussão das mudanças necessárias.

Conceitos fundamentais e lições aprendidas

Para definições de qualidade e compreensão das experiências que serão descritas, faz-se necessário discutir as características que podem ser mensuradas e avaliadas em um contexto amplo:

- Desempenho técnico.
- Gestão do relacionamento interpessoal.
- Estrutura de atendimento.
- Capacidade de resposta às preferências do paciente.
- Eficiência.
- Custo-eficácia.

Desempenho técnico

Qualidade de desempenho técnico significa quão bem o conhecimento e a tecnologia médico-científica são aplicados em determinada situação. Geralmente, é avaliado em termos de precisão do diagnóstico, da adequação da terapêutica e da habilidade com a qual os procedimentos e intervenções são realizados[2].

Gestão do relacionamento interpessoal

A qualidade da relação interpessoal é determinada pela forma como o profissional de saúde consegue ser empático com o paciente. Ao estabelecer um bom relacionamento interpessoal com o paciente, o profissional é capaz de resolver completamente as preocupações do paciente, tranquilizá-lo e, de forma indireta, aliviar o sofrimento do paciente[3].

A qualidade do relacionamento interpessoal também é importante, porque pode afetar o desempenho técnico[2]. Um médico que se relaciona bem com um paciente é mais capaz de extrair uma história médica completa e

precisa; o que, por sua vez, pode resultar em um melhor diagnóstico. Da mesma forma, um bom relacionamento com o paciente é crucial para motivá-lo a seguir a prescrição médica (Haynes et al., 2003).

Estrutura de atendimento

O ambiente tem impacto direto no resultado[4]. A estrutura é valorizada tanto *per se*, como por seu potencial efeito sobre os aspectos técnicos e interpessoais de cuidados. Comodidades, como estacionamento amplo e conveniente, salas de espera confortáveis, e comida de boa qualidade são fatores avaliados como de alto valor para os pacientes.

Além disso, as comodidades podem render mais benefícios indiretos. Por exemplo, em um cenário que é confortável e proporciona privacidade, o paciente se sente à vontade, um bom relacionamento interpessoal com o clínico é mais facilmente estabelecido, levando potencialmente a um histórico mais completo e, por conseguinte, um diagnóstico mais preciso. Finalmente, deve-se notar que, quando se pensa nas instalações, também é necessário um olhar para a acessibilidade dos cuidados, o tempo de espera para as consultas e a localização da clínica ou do consultório. Fatores semelhantes podem ser transpostos para o ambiente de terapia intensiva.

Capacidade de resposta às preferências do paciente

Mesmo que os desejos e as preferências dos pacientes sejam considerados por todos como importantíssimos para a obtenção de alta qualidade no atendimento, a maioria das instituições tem extrema dificuldade para transformar o conceito em prática vigente.

Obviamente, as decisões médicas, além de respeitar os preceitos básicos da bioética, deveriam ser tomadas em prol do paciente, alinhando o julgamento técnico com os valores e as referências culturais do mesmo, e comunicando de forma clara e objetiva, em linguagem acessível, as decisões tomadas. Historicamente, o inverso é o hábito, ou seja, as decisões são frequentemente unilaterais, paternalistas e segregam o paciente ao segundo plano no processo de tomada de decisão. Um exemplo clássico dessa dificuldade, é a raridade com que os eventos adversos rotineiros em todas as instituições de saúde são revelados e discutidos com os pacientes e seus familiares.

Eficiência

Eficiência refere-se à forma como os recursos são utilizados para se alcançar determinado resultado. Em um país onde, de forma clara, os recursos estão aquém do necessário e os desafios são gigantescos para se atingir um cuidado minimamente equânime, a busca pela eficiência deveria ser uma obsessão.

Muito embora os economistas normalmente tratem eficiência e qualidade como conceitos distintos, em saúde essa relação é bastante próxima. O uso pouco eficiente de recursos e o desperdício são diretamente prejudiciais na qualidade da assistência à saúde. Infelizmente, tanto o setor público quanto o privado parecem não ter aprendido essa lição, produzindo com enorme frequência exemplos de ineficiência e desperdício e rejeitando o conceito de cadeia de valor como originalmente descrito por Porter.

Custo-eficácia

Para medir o custo-eficácia de determinada intervenção em saúde, avalia-se o real benefício, normalmente medido em termos de melhoras na saúde (diminuição da mortalidade, prevenção de complicações etc.) com o gasto *per capita* adicional direto que a intervenção gera[5]. Vale acrescentar que diversos autores são unânimes em sugerir a busca de um limite, acima do qual não há benefício em aumentar o investimento, pois não se teria o valor agregado ao paciente e em toda a cadeia de cuidado da saúde.

Compreendidos esses conceitos e características, agora serão estudados alguns casos de sucesso de implementação de melhoras, a partir da otimização de processos, engajamento das pessoas e, eventualmente, mudanças pontuais na estrutura vigente. Nossa base de estudos será as UTI.

Por que estudar as UTI?

Todos os problemas relacionados à assistência, como erros e eventos adversos, ocorrem com maior frequência nas UTI, pois nelas estão os pacientes mais graves, com maior número de intervenções, procedimentos, número de medicações administradas. Também nesses pacientes são maiores as taxas de infecção nosocomial.

Nesse contexto, diversas ações planejadas e realizadas nos últimos 15 anos lograram êxito ao redesenhar ou construir, processos que permitiram maior segurança no cuidado e nos resultados até então considerados improváveis.

Caso 1: pneumonia associada à ventilação mecânica

Em 2005, o Institute for Healthcare Improvement (IHI) lançou a campanha "100 mil vidas" (em contraposição às quase 100 mil mortes relacionadas a eventos adversos citadas pelo relatório *To err is human*) para, por meio de seis metas de impacto, melhorar os processos da assistência à saúde e proporcionar a diminuição da mortalidade hospitalar. Uma dessas metas foi a redução da incidência de pneumonia relacionada a ventilação mecânica (PAV). Problema comum nas UTI e importante causa de morbimortalidade, a estratégia de prevenção da PAV desenhada pelo IHI era baseada em sólidas evidências científicas e suas medidas eram relativamente simples: três itens diretamente envolvidos na profilaxia da PAV *per*

se (higiene oral dos pacientes em ventilação mecânica (VM), despertar diário da sedação e elevação da cabeceira) e dois outros que contemplavam outros importantes processos de prevenção de danos a pacientes críticos: a prevenção de tromboembolismo venoso e a profilaxia de sangramento por úlceras por compressão. Essa prática foi operacionalizada por meio de *checklists* que eram inseridas nas visitas diárias à beira do leito nas UTI e se tornaram parte indissolúvel do dia a dia das unidades.

Os resultados da campanha foram bastante significativos, tanto que ela foi ampliada e aperfeiçoada na campanha subsequente, nomeada de "5 milhões de vidas". No que se refere à PAV, por exemplo, a queda na incidência foi tão marcante ao redor do globo, que a realidade atual permite contemplar UTI com altas taxas de pacientes em VM passarem meses sem um único caso de PAV.

Caso 2: infecções relacionadas a cateteres intravasculares

Tão importante quanto a PAV, contribuindo negativamente para o desfecho dos pacientes internados, com maior impacto nas unidades críticas, a infecção relacionada ao cateter já foi considerada um problema inevitável na prestação do cuidado de saúde. Felizmente, a aplicação dos dados obtidos por pesquisas científicas mudou esse paradigma, e medidas surpreendentemente simples, como incentivar a retirada precoce dos dispositivos, garantir a higiene adequada das mãos pela equipe assistencial e o uso de paramentação completa na passagem do cateter, reduziram drasticamente a incidência dessa infecção, mudando efetivamente o prognóstico de milhares de pacientes.

Caso 3: vigilância farmacológica na UTI

Atualmente, é difícil imaginar uma UTI de alta *performance* sem a presença do farmacêutico clínico, mas esse é um conceito relativamente recente. Até bem pouco tempo, esse profissional não tinha papel de protagonista, auxiliando na reconciliação medicamentosa adequada, fazendo ajustes na prescrição de medicações de alto risco, sinalizando interações medicamentosas potencialmente deletérias ou simplesmente chamando a atenção para modificações de dose frente à piora da função renal de um paciente, além de participar ativamente na elaboração e no monitoramento de diversos protocolos assistenciais fundamentais, como na prevenção de tromboembolismo venoso e no uso racional de antimicrobianos. A presença do farmacêutico clínico na assistência dentro da UTI, nos dias de hoje, é padrão de qualidade obrigatório para um hospital que tenciona obter um selo de acreditação internacional.

Considerações finais

Prestar assistência à saúde com qualidade deveria ser uma obrigação. Hoje é uma exceção. Menos de 10% dos hospitais do Brasil tem algum tipo de acreditação. Os processos de qualidade, com frequência, são incipientes, ou até mesmo desconhecidos pelos gestores do sistema. Para avançar, é necessário maior fiscalização da sociedade civil sobre a qualidade da saúde pública e privada e no valor agregado ao paciente. É necessário, ademais, rediscutir a remuneração oferecida pelo serviço de saúde, pois a estrutura de pagamento não premia as melhores *performances* e portanto não promove o desenvolvimento da qualidade em saúde e, como consequência, a qualidade em UTI.

Referências bibliográficas

1. Linda T. Kohn, Janet M. Corrigan, Molla S. Donaldson. To err is human: building a safer health sistem. Institute of Medicine. National Academies Press, 1999.
2. Donabedian A. The definition of quality: a conceptual exploration. In: Donabedian A. Explorations in quality assessment and monitoring, v. 1. Ann Arbor: Health Administration Press; 1980. pp.3-31.
3. Cassel EJ. The nature of suffering and the goals of medicine. N Engl J Med. 1982; 306(11):639-45.
4. Wyszewianski L. Quality of care: past achievements and future challenges. Inquiry. 1988;13-22.
5. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC, eds. Cost-effectiveness in health and medicine. New York: Oxford University Press; 1996.
6. Moyen E, Camiré E, Stelfox HT. Clinical review: medication errors in critical care. Crit Care. 2008;12:208.
7. Altman DE, Clancy C, Blendon RJ. Improving patient safety — five years after the IOM report. N Engl J Med. 2004;351(20):2041-3.
8. Rothschild JM, Landrigan CP, Cronin JW, Kaushal R, Lockley SW, Burdick E, et al.The critical care safety study: the incidence and nature of adverse events and serious medical errors in intensive care. Crit Care Med. 2005;33:1694-700.
9. Longo DR, Hewett JE, Ge B, Schubert S. The long road to patient safety: a status report on patient safety systems. JAMA. 2005;294(22):2858-65.
10. Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. Crossing the quality chasm, a new health system for the 21th century. 2001.
11. Bouadma L, Mourvillier B, Deiler V, Le Corre B, Lolom I, Régnier B, et al. A multifaceted program to prevent ventilator-associated pneumonia: Impact on compliance with preventive measures. Crit Care Med. 2010;38:789-96.
12. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. N Engl J Med. 2006;355(26):2725-32.

Hipotermia Acidental 9

Rogério Zigaib
Herlon Saraiva Martins

SUMÁRIO

Introdução

A temperatura normal do corpo humano é determinada pelo metabolismo orgânico; ela reflete o equilíbrio entre produção e perda de calor, fruto da homeostase do organismo. Em um indivíduo saudável, a temperatura corpórea é de 36,6°C, variando cerca de 0,4°C para mais ou menos durante o dia[1]. Há variações cicladianas da temperatura corporal bastante conhecidas, a temperatura é máxima durante a manhã, por volta das 6 horas, variando minuto a minuto durante o dia, de acordo com o equilíbrio entre os mecanismos de controle da temperatura corporal.

Hipotermia é definida como uma condição em que a temperatura corpórea é menor que 35°C. A hipotermia pode acontecer de forma não intencional, acidental ou iatrogênica, ou pode acontecer de maneira intencional, terapêutica. O foco desse capítulo é a hipotermia, que acontece de maneira não intencional.

Dados epidemiológicos

O Brasil, por tratar-se de um país de clima predominantemente quente, tem uma baixa incidência de casos de hipotermia, estando esses casos mais restritos às regiões Sul e Sudeste, em especial nos meses de inverno. Na população adulta, praticamente não existem internações registradas no DATASUS[1] (www.datasus.gov.br) por hipotermia acidental, e as que existem são apenas casos anedóticos de moradores de rua, que têm como causa de morte a hipotermia; esses casos são registrados nas regiões Sul e Sudeste, nos anos em que o inverno é mais rigoroso. Nos Estados Unidos, um país que possui dados mais confiáveis que os dados brasileiros, cerca de 700 pessoas morrem por ano em consequência da hipotermia.

Os poucos registros indicam, provavelmente, que possa existir uma situação de subdiagnóstico da patologia. Esse diagnóstico só é feito quando o médico pensa nessa possibilidade; muitas vezes, por estar associado a outras condições clínicas, é um diagnóstico deixado em segundo plano, e também pouco tratado, certamente piorando a condição clínica do paciente.

A mortalidade varia de 12 a 73%, dependendo dos fatores associados à hipotermia.

Etiologia e fisiopatologia

A temperatura corpórea reflete o equilíbrio entre a produção e a perda de calor de determinado organismo.

O organismo produz calor principalmente pelo metabolismo celular; durante o exercício, os músculos são responsáveis por até 90% do calor gerado no corpo, enquanto no repouso essa produção fica a cargo, principalmente, de órgãos como o coração e o fígado.

O calor é perdido pelas áreas expostas do corpo, em especial pela pele e pulmões, por quatro mecanismos principais[2]:

- Irradiação: responsável pela perda de calor entre o organismo e o meio sem contato direto, é responsável por 50 a 70% da perda de calor de uma pessoa em repouso em um ambiente neutro a 28°C.
- Evaporação: é a perda de calor por meio da evaporação de suor pela pele e de outras moléculas pelas vias respiratórias. Mesmo em ambientes mais quentes, o organismo continua a perder calor por esse mecanismo, ao contrário dos outros.

- Convecção: é a perda de calor entre o organismo e o meio por contato com alto fluxo de ar, como rajadas de vento.
- Condução: é a perda de calor por contato direto, com objetos ou meios diferentes. O exemplo clássico é a submersão do corpo em água fria, resultando em rápida perda de calor do organismo para o meio.

As alterações causadas pela hipotermia no metabolismo celular e nos diversos órgãos e sistemas do corpo humano são complexas e de fisiopatologia obscura. A hipotermia causa alterações nas funções da membrana celular, levando à saída de fluido intracelular, alterações no metabolismo enzimático e distúrbios hidroeletrolíticos (inclusive hipercalemia grave); a morte celular ocorre em decorrência desses diversos fatores associada à cristalização de moléculas de água intra e extracelular.

Em resposta à alteração da temperatura corpórea, o organismo reage com tremores; esses tremores podem aumentar a produção de calor em até 4 a 5 vezes o valor basal e, além disso, modulam uma resposta central ao frio, mediada pelo hipotálamo. Entre 32 e 35°C o hipotálamo estimula a tireoide e as adrenais, aumentando o tônus catecolaminérgico, que aumenta a produção de calor pelo maior metabolismo e diminui a perda de calor para o meio por conta da vasoconstrição periférica. Abaixo de 32°C esse mecanismo começa a ser suprimido, até que com 24°C não são mais notadas respostas endocrinológicas ao frio.

Causas

As causas mais frequentes de hipotermia são: exposição ao frio, uso de agentes depressores (inclusive o álcool), causas endocrinológicas (hipotireoidismo, insuficiência adrenal, hipoglicemia), infecções e imersão em águas frias. As causas secundárias de hipotermia são muito mais comuns que a causa primária (apenas a exposição ao frio); essas causas frequentemente levam à incapacidade do indivíduo de reagir diante do frio[3]. Hipoglicemia é associada a hipotermia por conta da neuroglicopenia, já no hipotireoidismo a fisiopatologia é relacionada a diminuição da atividade metabólica e produção de calor. O Quadro 1 apresenta uma lista detalhada sobre causas de hipotermia.

Vale a pena ressaltar que a ocorrência de hipotermia, mesmo quando uma causa secundária é identificada, depende da exposição a um ambiente frio na maioria das vezes, muito embora existam relatos de casos em que a hipotermia ocorreu em ambientes "quentes". A incidência de hipotermia dobra a cada 5°C de queda na temperatura do ambiente. Roupas úmidas perdem até 90% de sua capacidade de isolamento térmico e correntes de ar frio chegam a aumentar em 5 vezes a perda basal de calor pela convecção, demonstrando que a exposição é um fator primordial para a ocorrência de hipotermia.

O álcool, dependendo da população estudada, pode estar associado com a hipotermia em até 91% dos casos. O álcool é capaz de prejudicar a percepção ao frio, de tur-

Quadro 1. Causas e mecanismos da hipotermia

Aumento da perda de calor	Diminuição da produção de calor
Indução de vasodilatação	Doenças endocrinológicas
Agentes (BDZ, barbitúricos, neurolépticos, etc.)	Hipotireoidismo
Álcool	Insuficiência adrenal
Toxinas	Hipopituitarismo
Lesões cutâneas	Diminuição de reserva energética
Grandes queimados	Hipoglicemia
Ictiose	Desnutrição
Lesões esfoliativas	Exaustão física
Iatrogênica	Paralisia neuromuscular
Infusão de soluções frias	Extremos de idade
Cirurgias	Diminuição de tremores
Hemodiálise	Perda da adaptação ao frio
Circulação extracorpórea	Inatividade
Exposição ambiental	
Imersão	
Exposição ao frio	
Perda da termorregulação	**Outras causas**
Doenças neurológicas periféricas	Pancreatite
Transecção de medula espinal	Carcinomatose
Neuropatia periférica	Uremia
Diabetes	Insuficiência vascular
Doenças neurológicas centrais	Trauma
Acidente vascular cerebral	Sepse
Doenças degenerativas	Doença cardiopulmonar avançada
Doença de Parkinson	Acidose sistêmica
Doenças psiquiátricas	Hipotermia periódica
Disfunção hipotalâmica	
Agentes (álcool, barbitúricos, antidepressivos, BDZ, neurolépticos etc.)	

BDZ: benzodiazepínicos.

var o sensório e de agir como um vasodilatador direto. As pessoas que consomem bebidas alcoólicas têm menor probabilidade de perceber o perigo ou responder apropriadamente ao frio; além disso, elas são incapazes de conservar o calor por meio da vasoconstrição. Muitos agentes estão associados à hipotermia, em especial os benzodiazepínicos, os barbitúricos e as fenotiazinas. Esses agentes, em geral, diminuem a capacidade do organismo de responder adequadamente ao frio, diminuindo a resposta com tremores e vasoconstrição periférica; outros agentes que também podem estar associados à hipotermia, por motivos muito semelhantes, são os betabloqueadores, a clonidina, os opioides e os agentes anestésicos.

Classificação

A hipotermia pode ser classificada em primária, quando é decorrente apenas da exposição ao frio, ou secundária, quando alguma condição leva o organismo a "perder" os mecanismos de retenção de calor, ficando mais sujeito à sua ocorrência. Em termos de tratamento e gravidade, a hipotermia é classificada, de acordo com as diretrizes do ACLS[4], em:

- Leve: maior que 34°C.
- Moderada: entre 30 e 34°C.
- Grave: abaixo de 30°C.

Quadro clínico

As manifestações clínicas parecem guardar uma boa correlação com o grau da hipotermia[5]; essas manifestações estão descritas no Quadro 2.

- Hipotermia leve[6]: está associada a uma resposta excitatória inicial, caracterizada por taquicardia, taquipneia e aumento da pressão arterial. Nessa fase, o paciente apresenta tremores, confusão mental ou apatia e pode ainda apresentar ataxia e incoordenação de movimentos.
- Hipotermia moderada[6]: nessa fase ocorre diminuição da resposta excitatória, seguida por fase de depressão caracterizada por bradicardia, diminuição da frequência respiratória e da pressão arterial. Cessam os tremores musculares em resposta ao frio, há depressão do SNC com quadro de torpor ou coma. Podem ocorrer arritmias cardíacas nessa fase, como fibrilação atrial e taquicardia juncional ou outras arritmias.
- Hipotermia grave[6]: nessa fase há depressão profunda do SNC e ocorre bradicardia grave associada com hipotensão, bradipneia com frequências de 3 a 4 respirações por minuto, e, em alguns casos, pode ocorrer edema pulmonar. Nessa fase, há risco de arritmias ventriculares, como FV ou a assistolia.

Diagnóstico e exames complementares

O diagnóstico apropriado de hipotermia depende basicamente da medida de temperatura corpórea central inferior a 35°C, o que é um tanto complicado em nosso meio, já que a maioria dos termômetros de mercúrio de que dispomos marca exatamente como a menor temperatura mensurável 35°C. Dessa maneira, sugerimos que a medida seja feita por termômetros digitais (comuns em aparelhos de monitorização cardíaca e respiratória de salas de emergência) em posição esofágica ou retal. Outra opção possível, se disponível, são termômetros com transdutores para a medida da temperatura timpânica. Um cuidado necessário é verificar a medida em mais de um sítio no caso de dúvida; na posição esofágica, a medida pode estar alterada em pacientes em ventilação mecânica por causa do aquecimento do ar que passa pelas vias aéreas, ou na posição retal pelo contato com as fezes. O transdutor timpânico raramente traz temperatura falsamente baixa, quando isso acontece é por acúmulo de cera no conduto auditivo[7].

O diagnóstico pode ser sugerido pela história de exposição ao frio (incluindo a imersão em água; todo paciente vítima de afogamento, em princípio, deve ser tratado como hipotérmico) ou para pacientes de alto risco, como idosos, tetraplégicos, alcoólatras, diabéticos, bebês,

Quadro 2. Alterações clínicas durante a hipotermia

	Sistemas				
Grau de hipotermia	**Nervoso central**	**Cardiovascular**	**Respiratório**	**Neuromuscular**	**Gastrointestinal**
Leve (32-35°C) (Fase excitatória)	Apatia ou desorientação Hiper-reflexia Disartria	Taquicardia Hipertensão Aumento do DC	Taquipneia Broncorreia Broncoespasmo	Tremores musculares Vasoconstrição Rigidez muscular	Diminuição da motilidade GI Constipação intestinal
Moderada (28-31,9°C) (Fase de depressão)	EEG anormal, lentificação de ondas Hiporreflexia Pupilas não reativas, alucinações	Bradicardia Hipotensão Arritmias atriais	Bradipneia Diminuição da FR Diminuição do consumo de O_2	Cessam os tremores Espasmo muscular	Íleo paralítico Erosões GI Necrose hepática/ pancreatite
Grave (< 28°C)	Coma profundo Arreflexia EEG silente	Oligúria Diminuição do fluxo sanguíneo renal Fibrilação ventricular Assistolia	Edema pulmonar Apneia	Rigidez Síndrome compartimental	

DC: Débito cardíaco; EEG: Eletroencefalograma; FR: Frequência respiratória; GI: gastrintestinal.

grandes queimados, politraumatizados ou pacientes gravemente debilitados[8]. Em geral, esses pacientes, por apresentarem essas condições, perdem a capacidade de perceber o frio e/ou reagir adequadamente a ele.

As armas importantes no diagnóstico são o exame físico e, posteriomente, os exames laboratoriais que apresentam alguns achados característicos (Quadro 3).

Esses exames laboratoriais devem ser repetidos quando a temperatura central for > 35°C; em geral os exames tornam-se normais. Não se deve corrigir distúrbios metabólicos ou hidroeletrolíticos em vigência de hipotermia.

Os achados de exame físico incluem pele fria e pálida, rigidez muscular, algum grau de tremores e calafrios e cianose de extremidades nos pacientes que não se encontram em coma. Embora as alterações no estado mental dos pacientes variem de forma ampla, pacientes com temperaturas de 30 a 34°C apresentam apenas torpor e confusão mental, enquanto pacientes com temperatura menor que 30°C apresentam-se comatosos, porém capazes de responder a estímulos externos. Já abaixo de 28°C, em geral, as pessoas se encontram em estado de coma profundo e não respondem a estímulos externos; nessa condição pode ser difícil fazer distinção com quadro de morte. Abaixo de 30°C também é bastante difícil obter uma resposta dos reflexos pupilares, e essas se tornam fixas abaixo dos 28°C[9].

O eletrocardiograma (ECG) tem um papel primordial na avaliação da hipotermia. Talvez o coração seja o principal órgão afetado quando ocorre hipotermia e o ECG mostra com boa correlação com a temperatura central alterações típicas dessa condição. Quando a temperatura torna-se menor que 35°C, há um alargamento no intervalo PR, no QRS e no intervalo QT. Com 33°C já surgem alterações características com a elevação do ponto J (onda Osborn) (Figura 1) e, à medida que a temperatura diminui, a onda fica mais proeminente. A fibrilação atrial é extremamente comum em temperaturas entre 34 e 25°C. A fibrilação ventricular ocorre com temperaturas abaixo de 28°C e a assistolia ocorre em temperaturas abaixo de 20°C.

Quadro 3. Achados laboratoriais	
Gasometria arterial	Acidose metabólica, alcalose respiratória ou ambas alterações
Eletrólitos	As alterações encontradas em geral não são consistentes, os exames devem ser repetidos quando a temperatura corpórea estiver ao redor de 37°C
Glicemia	Pode haver hipo ou hiperglicemia. Em geral, a glicemia é normal
Hemograma	Ocorre elevação do hematócrito devido à hemoconcentração, há leucopenia e plaquetopenia em resposta ao sequestro esplênico
Amilase	Pode estar aumentada, pois a hipotermia pode induzir pancreatite
Coagulograma	Em geral, o TP e o TTPA estão alargados devido à inibição da cascata de coagulação, retornam ao normal com o reaquecimento
Rx de tórax	Pode mostrar congestão pulmonar, pneumonia ou aspiração

Qualquer alteração laboratorial deve ser reavaliada quando a temperatura central estiver novamente acima dos 35°C, exceto a hipoglicemia, que deve ser prontamente corrigida.

São descritos casos de edema agudo de pulmão associado à hipotermia, alterações de permeabilidade vascular, edema celular e alterações da coagulação (porém, raramente existem sangramentos maiores, nesses casos)[10].

Diagnóstico diferencial

A ausência de uma medida fidedigna da temperatura central pode levar a um diagnóstico errôneo de uma doença endócrina, metabólica, vascular, tóxica ou traumática, levando a alteração do nível de consciência ou coma. Para o correto diagnóstico é necessário distinguir entre hipotermia primária e secundária e as condições associadas ao quadro.

No exame inicial do paciente hipotérmico, a ausência de sinais vitais pode levar ao diagnóstico incorreto de morte. Para evitar esse erro é necessária uma cuidadosa observação, a obtenção de um ECG, da temperatura central do paciente, da pressão arterial, se possível de forma invasiva, e da realização de uma gasometria arterial.

Tratamento

O tratamento da hipotermia deve ser agressivo. A conduta na hipotermia por exposição ou imersão no local do acidente é limitada, porém não deve ser negligenciada (Figura 2). A vítima deve ser despida de roupas úmidas e aquecida (se possível com roupas secas e cobertas); deve ser isolada do vento e do frio o quanto possível. Apesar da necessidade de velocidade e agressividade do tratamento, deve-se lembrar de manipular o paciente com cuidado, pois este está particularmente suscetível a arritmias malignas e outros eventos. A partilha de calor com outras pessoas ou o consumo de bebidas quentes devem ser desencorajados. O transporte das vítimas deve ser feito com o paciente em decúbito, já que a posição ortostática está associada a uma maior incidência de convulsões, provavelmente por hipotensão arterial[2,6]. O manuseio desses pacientes deve ser cuidadoso, pois mesmo pequenas manipulações podem induzir fibrilação ventricular.

No departamento de emergência, a avaliação do paciente envolve a obtenção rápida da glicemia capilar e da temperatura central, monitorização cardíaca e fornecimento de oxigênio. Em caso de alteração, a glicemia capilar deve ser prontamente corrigida com 50 mL de glicose a 50% infundida simultaneamente com 100 mg de tiamina. O reaquecimento deve ser prontamente iniciado. Deve-se avaliar as vias aéreas e o padrão respiratório do paciente, procedendo a intubação orotraqueal o mais brevemente possível quando indicada para proteção de

I aVR V1 V4

II aVL V2 V5

III aVF V3 V6

II

■ **Figura 1.** Onda de Osborn.

Estabilização de vias aéreas
Monitoração
Pulso/pressão arterial
Acesso venoso
Temperatura central

Considerar intubação orotraqueal

Cristaloides com/sem vasopressores para suporte hemodinâmico

Iniciar reaquecimento
Monitoração contínua
Temperatura central contínua

Procurar fatores precipitantes e tratá-los

■ **Figura 2.** Atendimento inicial da hipotermia.

vias aéreas ou por insuficiência respiratória, o que, além de facilitar a aspiração das secreções das vias respiratórias, já que hipotermia estimula a broncorreia, possibilitará o uso das vias aéreas como uma via de reaquecimento corpóreo, como será visto adiante[11,12].

Deve-se obter dois acessos calibrosos em um primeiro momento e posteriormente um acesso central, a hipotensão deve ser corrigida com soluções cristaloides aquecidas a 39 ou 41°C, e quando não responder à terapia com volume deve-se instituir terapia vasopressora. A ressus-

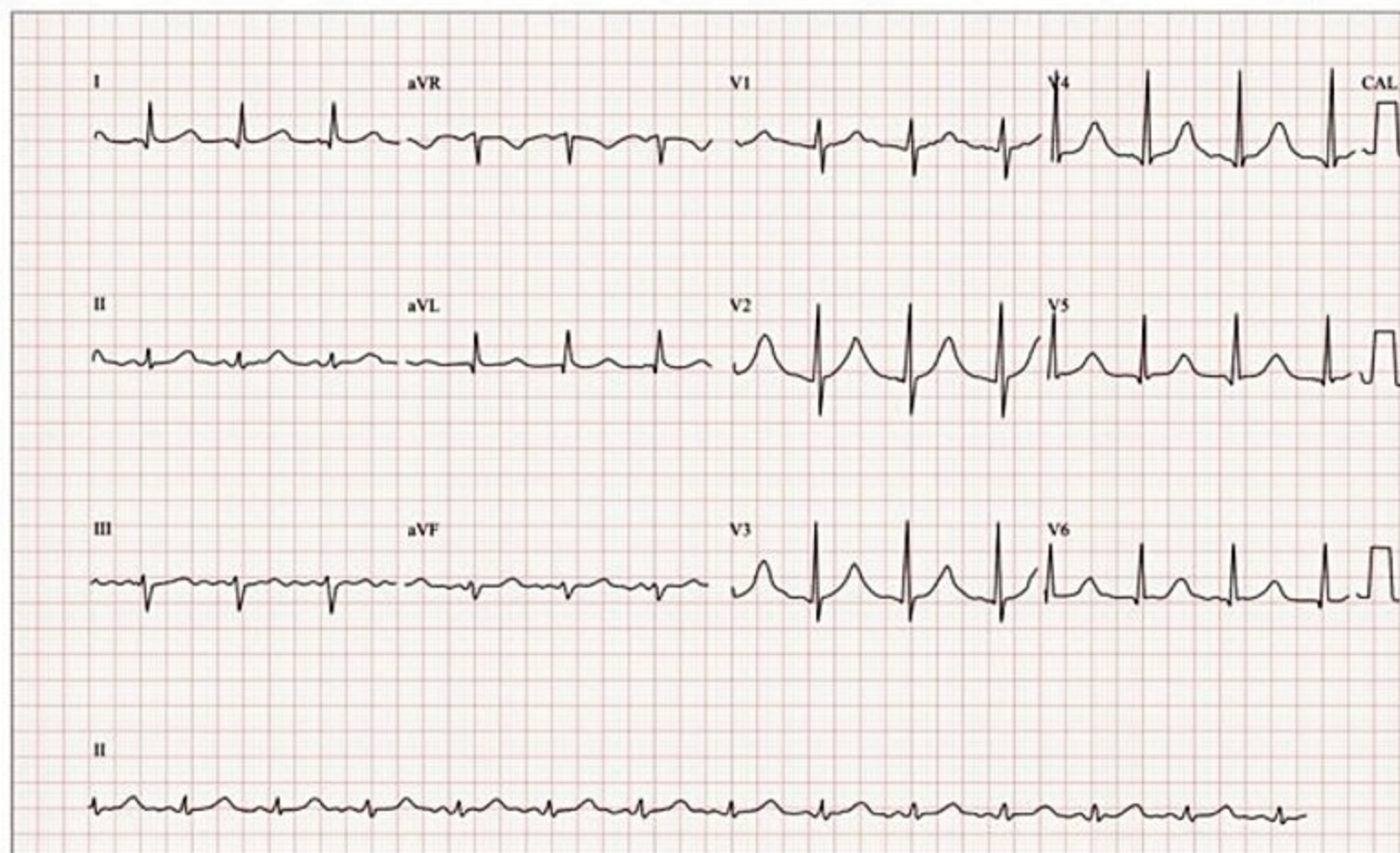



Figura 3. ECG após o reaquecimento.

citação volêmica deve ser feita até a temperatura corpórea de 37°C e estabilização hemodinâmica[4].

As arritmias cardíacas correspondem a um capítulo à parte, sendo abordadas de uma maneira não convencional, uma vez que os agentes, as tentativas de desfibrilação e as tentativas de colocação de marca-passo não surtem bons efeitos em pacientes hipotérmicos. Os agentes na parada, como adrenalina e atropina, só devem ser usados após a temperatura central > 30°C e com período de tempo maior que o preconizado em pacientes eutérmicos[4].

As arritmias atriais, em geral, não precisam de abordagem específica, pois são revertidas espontaneamente com o reaquecimento. Nos pacientes hipotérmicos que evoluem com FV (fibrilação ventricular) deve ser tentada, inicialmente uma única vez, a desfibrilação com carga máxima; no caso de insucesso deve-se continuar o reaquecimento do paciente e nova tentativa só deve ser feita com temperatura acima dos 30°C ou após a infusão de antiarrítimicos.

As doenças sabidamente capazes de levar a hipotermia (Quadro 1) também devem ser prontamente diagnosticadas e tratadas, seguindo seu tratamento específico (Figura 4).

Técnicas de reaquecimento

Existem três tipos de técnicas de reaquecimento[6]:

- Reaquecimento externo passivo.
- Reaquecimento externo ativo.
- Reaquecimento interno ativo.

O reaquecimento externo passivo é a técnica menos invasiva e que fornece o aquecimento mais lento, devendo ser utilizada em casos de hipotermia leve. Ele requer que o paciente esteja seco em um ambiente aquecido, protegido de correntes de ar e usando cobertores para diminuir a perda de calor, dessa forma permitindo que o organismo recupere por meio da termogênese a temperatura corpórea. Em geral, pessoas jovens recuperam mais rápido a temperatura com esse método de reaquecimento. A taxa média de reaquecimento nessa técnica é de 0,3 a 0,4°C por hora. Por conta da lentidão desse processo de reaquecimento, ele não é apropriado para pacientes com comprometimento cardiovascular significativo.

O reaquecimento externo ativo é a técnica mais controversa. Nessa técnica, a elevação da temperatura central se dá por meio do aquecimento da pele com cobertores aquecidos, pás de aquecimento elétricas e bolsas com água quente ou imersão em banheiras com água quente. Entretanto, técnicas como a imersão dificultam o manuseio e a monitorização desses pacientes. Essas técnicas funcionam, contudo a mortalidade é maior com essa técnica que com as outras duas. Porém, a utilização de um cobertor de plástico com ar aquecido circulando em seu interior parece ser efetiva no reaquecimento de pacientes hipotérmicos, principalmente em pacientes no pós-operatório. Esta última parece ser uma técnica eficaz

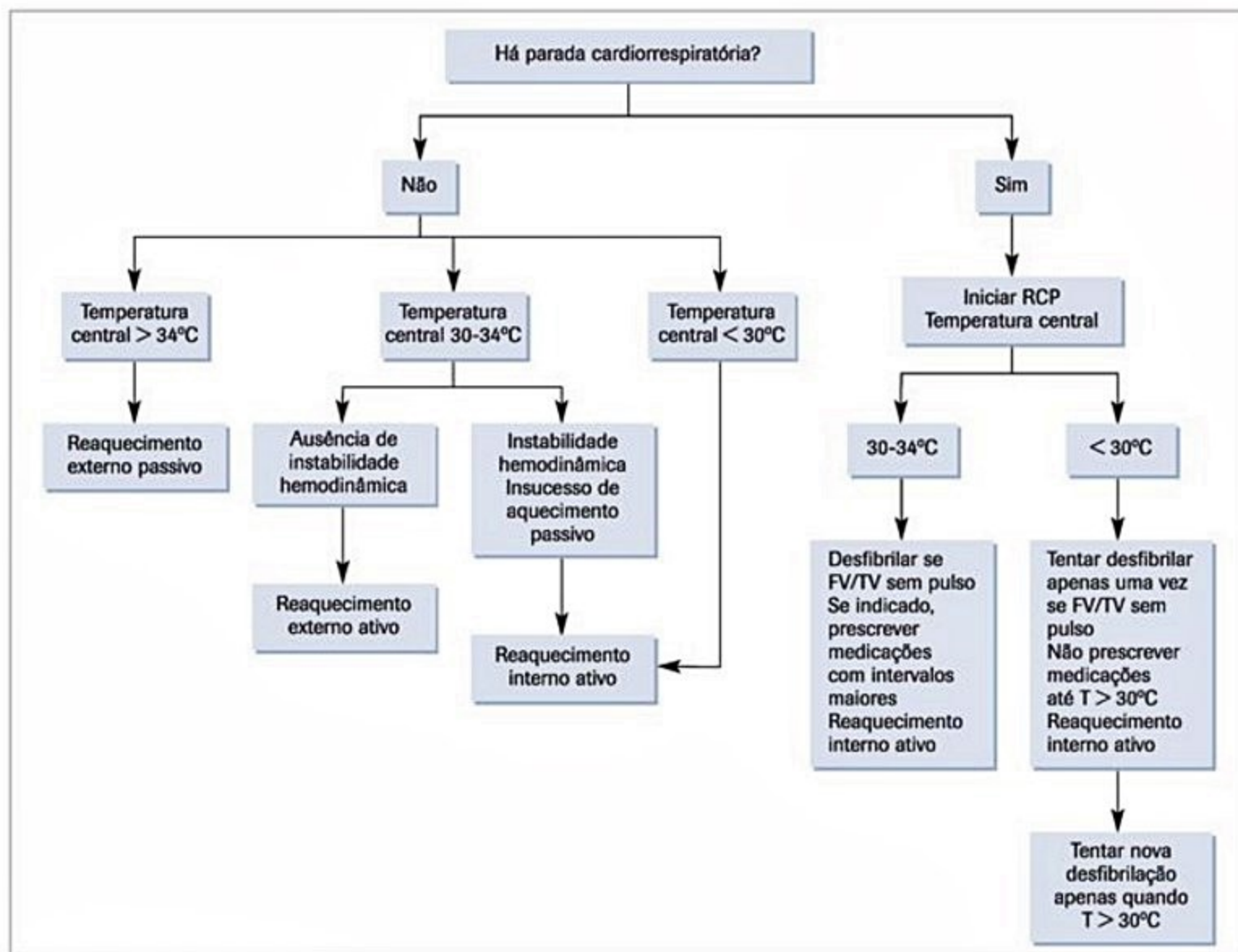



Figura 4. Atendimento inicial da hipotermia.
Adaptada de Ministério da Saúde[1].

e isenta de complicações, sendo a técnica de aquecimento ativo externo atualmente preconizada.

O reaquecimento interno ativo é a técnica mais invasiva e que promove uma elevação da temperatura central de maneira mais rápida, devendo ser usada em casos de hipotermia grave. Essas técnicas envolvem a administração de oxigênio umidificado e aquecido até 41°C pelo tubo endotraqueal ou máscara facial preferencialmente em aparelho de ventilação não invasiva (CPAP); essa técnica eleva a temperatura em 1 a 2°C por hora. Outra técnica possível é a irrigação peritoneal feita com 2 litros de solução salina ou fluido de diálise aquecidos entre 40 e 45°C com trocas a cada 15 ou 20 minutos, o que eleva a temperatura entre 1 e 3°C por hora. A lavagem gástrica com soluções aquecidas deve ser desencorajada, pela pequena área de troca e pelos riscos inerentes ao procedimento, como perfuração esofágica, aspiração e indução de arritmias cardíacas, e pela pouca resposta em termos de aquecimento corpóreo. A irrigação da bexiga pode ser usada, porém apresenta baixa resposta na elevação da temperatura corpórea. Estudos recentes com lavagem peritoneal mostram eficácia e aquecimento relativamente rápido, nesse caso uma solução de diálise sem potássio é aquecida a 40 a 45°C instilada, e, em seguida, removida; a utilização de dois cateteres (um para a instilação de fluido e um para a remoção) pode aumentar a taxa de reaquecimento.

Outra técnica de reaquecimento que pode ser utilizada em casos de hipotermia grave é a irrigação torácica com um ou dois tubos torácicos e infusão de soluções aquecidas (idealmente até 3 litros de solução salina a 42°C). Essas soluções devem ser trocadas a cada 30 minutos, e esse tipo de abordagem só deve ser tentado em casos de resposta terapêutica baixa às outras técnicas de reaquecimento. Outras técnicas de reaquecimento incluem hemodiálise e circulação extracorpórea, são medidas extremamente efetivas, reservadas para casos graves, devendo ser realizadas em ambiente de terapia intensiva e por pessoal especializado na área.

Particularidades da PCR na hipotermia[4]

- Existe dificuldade na verificação da respiração e da circulação nos pacientes hipotérmicos. Por isso, buscar a respiração e posteriormente pulso por 30 a 45 segundos antes de confirmar PCR.

- Caso o paciente se encontre em FV/TV sem pulso, realizar desfibrilação com um choque de 360 J seguido de RCP. Repetir desfibrilação apenas quando a temperatura central ultrapassar 30°C.
- No suporte avançado as medidas de reaquecimento devem ser agressivas.
- Evitar medicações habitualmente usadas na PCR até que a temperatura central ultrapasse 30°C (em razão do metabolismo diminuído, acúmulo potencial e pouca resposta do coração aos medicamentos).
- Quando a temperatura ultrapassar 30°C pode-se usar os medicamentos habituais no manejo da PCR, embora em intervalos maiores.
- Pacientes que ficaram hipotérmicos por mais que 45 a 60 minutos, durante o reaquecimento, requerem uma agressiva reposição volêmica por conta da vasodilatação.

Considerações finais

- A hipotermia é uma condição potencialmente grave e que, mesmo quando tratada, tem uma mortalidade que pode chegar a 73%.
- Está diretamente relacionada à exposição ao frio e a causas subjacentes que impedem o organismo de responder adequadamente ao frio.
- Quando diagnosticada (temperatura central abaixo de 35°C), deve ser prontamente tratada de acordo com o grau da hipotermia.
- Deve-se priorizar o suporte respiratório e hemodinâmico, e, sobretudo, o reaquecimento do paciente, que é o tratamento efetivo da hipotermia.
- As medidas de RCP devem ser particularizadas na hipotermia.

Referências bibliográficas

1. Ministério da Saúde do Brasil: Datasus. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>.
2. Danzl DF, Pozos RS. Accidental hypothermia. N Engl J Med. 1994;331:1756.
3. Headdon WG, Wilson PM, Dalton HR. The management of accidental hypothermia. BMJ. 2009;338:b2085.
4. Mulcahy AR, Watts MR. Accidental hypothermia: An evidence-based approach. Emergency Medicine Practice EBMedicine.net. 2009;11:1. Disponível em: <http://www.cmua.nl/content/SEHLiteratuur/SEH%20literatuurbestanden/Accidental%20Hypothermia%200109.pdf>. Acesso em 25 jun. 2015.
5. Danzl DF. Hypotermia. Seminars in Resp & Crit Care. 2002;23:57-68.
6. Danzl DF. Accidental hypothermia. In: Marx J, et al. Rosen's emergency medicine: concepts and clinical practice, 6. ed. Philadelphia: Elsevier; 2006. p. 2236-53.
7. Martyn JW. Diagnosing and treating hypothermia. Can Med Assoc J. 1981;125:1089.
8. Danzl DF. Hypothermia and frostibite. In: Harrison's principles of internal medicine, 16. ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 121-5.
9. Biem J, Koehncke N, Classen D, Dosman J. Out of the cold: management of hypothermia and frostbite. CMAJ. 2003;168:305.
10. Herlon Saraiva Martins Hanania NA, Zimmerman JL. Accidental hypothermia. Crit Care Clin. 1999;15:235.
11. Gilbert M, Busund R, Skagseth A, Nilsen PA, Solbø JP. Resuscitation from accidental hypothermia of 13.7 degrees C with circulatory arrest. Lancet. 2000;355:75.
12. Vassal T, Benoit-Gonin B, Carrat F, Guidet B, Maury E, Offenstadt G. Severe accidental hypothermia treated in an ICU: prognosis and outcome. Chest. 2001;120:1998.

Hipertermia 10

Marcos Tadashi Kakitani Toyoshima
Susana Hoette

SUMÁRIO

Introdução

Para a abordagem de um paciente com elevação de temperatura, é importante diferenciar a síndrome hipertérmica da febril antes de se prosseguir a investigação de seus diagnósticos diferenciais. O aumento da temperatura é causa de procura frequente de serviços de emergência, mas a grande maioria dos casos corresponde a síndromes febris decorrentes de processos infecciosos e/ou inflamatórios, sendo as síndromes hipertérmicas um diagnóstico de exclusão.

Definições

Não há consenso na literatura médica que indique qual é o valor de corte de temperatura para se considerar hipertermia. Em geral, considera-se febre ou hipertermia, se a temperatura axilar for maior do que 37°C; a da cavidade oral, maior do que 37,4°C; a retal, maior do que 37,8°C; a esofágica, maior do que 38°C; e a temperatura central (sanguínea) maior do que 38,2°C. Porém, há uma variação circadiana fisiológica da temperatura corporal em que as temperaturas durante a segunda metade da noite e pela manhã são mais baixas do que durante a tarde e a primeira metade da noite[1]. Nas situações em que a temperatura atingir valores superiores a 41,5°C, o termo hiperpirexia pode ser utilizado.

Para o diagnóstico de hipertermia, é necessária a constatação da elevação de temperatura interna do indivíduo, sendo medida preferencialmente em locais com a menor interferência da temperatura ambiente.

- Temperatura sanguínea: o local que mais representa a temperatura central de um indivíduo é o sangue venoso ou arterial, sendo aferida, nesse caso, através de um cateter de artéria pulmonar (Swan-Ganz).
- Temperatura esofágica: como alternativa na prática, pode-se também lançar mão da temperatura esofágica com o transdutor no nível do coração, que é a que mais se aproxima da temperatura sanguínea. Pacientes conscientes normalmente toleram menos o cateter nasofaríngeo para a monitorização da temperatura esofágica, sendo geralmente reservado para pacientes inconscientes.
- Temperaturas retal e vaginal: a temperatura retal fornece resultados pouco menos fidedignos do que os locais anteriores e, geralmente, a medida é alguns décimos de graus centígrados superior à temperatura sanguínea. A temperatura vaginal é, teoricamente, idêntica à retal.
- Temperatura oral: não é um bom indicador da temperatura interna e não pode ser aferida em pacientes inconscientes ou com vômitos. Porém, tende a ser 0,5 a 1,5°C abaixo da temperatura retal.
- Temperaturas axilar e timpânica: apesar de ser a forma mais utilizada de se aferir a temperatura corporal no Brasil, não deve ser utilizada em pacientes hipertérmicos. Tanto a temperatura axilar quanto a timpânica não mostraram evidências de que sejam apropriadas e clinicamente úteis no diagnóstico fidedigno de hipertermia.

Epidemiologia

Não há um código específico para hipertermia na Décima Revisão da Classificação Internacional de Doenças e de Problemas Relacionados a Saúde (CID-10), o que dificulta o acesso a dados epidemiológicos confiáveis sobre morbidade e mortalidade das síndromes hipertérmicas.

A hipertermia é classificada dentro do código R50.9 – Febre não especificada –, não ocorrendo, portanto, a distinção de ambas as síndromes. Os diagnósticos diferenciais de febre não incluindo causas infecciosas incluem principalmente a síndrome neuroléptica maligna e a hipertermia maligna. A síndrome neuroléptica maligna ocorre em 0,1 a 3% dos pacientes em uso de neurolépticos e a hipertemia maligna se estima que ocorra um episódio a cada 15.000 a 50.000 pessoas submetidas a uso de anestésicos sistêmicos.

Etiologia e fisiopatologia

Para diferenciarmos as síndromes hipertérmicas das febris, é necessária a compreensão de mecanismos fisiológicos de controle da temperatura.

O núcleo pré-óptico do hipotálamo anterior e o hipotálamo posterior assumem o papel da termorregulação central e a pele é o principal órgão de termorregulação periférica. Para que a temperatura corporal se mantenha estável, é necessário equilíbrio e integração entre a produção e a dissipação do calor.

O calor é gerado internamente, como um produto de todos os processos metabólicos, mas também pode ter contribuição do meio externo, quando a temperatura ambiental excede a corporal.

Para dissipação do calor, os centros reguladores de temperatura no hipotálamo ativam fibras eferentes do sistema nervoso autônomo, que leva tanto à vasodilatação cutânea (dissipação do calor por convecção) quanto ao aumento da sudorese (dissipação por evaporação).

A hipertermia e a febre têm mecanismos fisiologicamente distintos, mas, na prática clínica, nem sempre é fácil reconhecer essas diferenças.

A febre é resultado da elevação da temperatura-alvo após ajuste pelo termostato hipotalâmico. Para manter uma temperatura mais elevada, o organismo lança mão de mecanismos que conservam o calor, como a vasoconstrição periférica, e que produzem calor, como calafrios e o aumento da atividade metabólica.

A hipertermia é caracterizada pela falência dos mecanismos periféricos em corrigir o aumento da temperatura corporal diante de uma produção metabólica exagerada de calor, ao calor excessivo do ambiente ou à dissipação prejudicada de calor. Em geral, os centros reguladores centrais de temperatura (hipotálamo) estão intactos, porém a síndrome hipertérmica também pode ser causada mais raramente por distúrbio da função hipotalâmica, por exemplo, em casos de encefalite, sarcoidose ou outras infecções granulomatosas. As principais causas de hipertermia estão representadas no Quadro 1, separadas por seus mecanismos fisiopatológicos, e serão discutidas adiante[2].

Quadro 1. Causas de hipertermia e respectivos mecanismos fisiopatológicos

Mecanismo fisiopatológico	Causas
Produção excessiva de calor	Hipertermia pelo exercício Intermação ou síndrome do golpe de calor relacionada ao exercício (*exertional heat stroke syndrome*)* Hipertermia maligna Síndrome neuroléptica maligna* Síndrome serotoninérgica Catatonia letal Tireotoxicose Feocromocitoma Intoxicação por salicilatos Abuso de drogas (p.ex., cocaína e anfetaminas) *Delirium tremens* *Status epilepticus* Tétano
Dissipação reduzida de calor	Intermação ou síndrome do golpe de calor clássica (*classic heat stroke*)* Uso exagerado de vestimentas oclusivas Desidratação Disfunção autonômica Uso de agente anticolinérgicos Síndrome neuroléptica maligna*
Disfunção do termostato hipotalâmico	Síndrome neuroléptica maligna* Acidentes vasculares cerebrais Encefalites Sarcoidose e infecções granulomatosas Trauma

* Patogênese mista.

Quadro clínico

Algumas perguntas podem ser realizadas para facilitar a avaliação de um paciente com hipertermia:

■ Há elevação de temperatura corporal? Está hipertérmico ou febril?

Diante de um paciente com suspeita de hipertermia ou febre, é fundamental aferir a temperatura corporal. Como já dito anteriormente, deve-se medir a temperatura sanguínea, esofágica ou retal, evitando-se utilizar a axilar e a oral.

Apesar de ser difícil, em muitos casos, diferenciar hipertermia de febre, uma história minuciosa é fundamental para o diagnóstico. Deve-se sempre lembrar que a febre é muito mais comum do que a hipertermia, sendo esta, na prática, um diagnóstico de exclusão. Uma forte suspeita de quadro infeccioso e/ou inflamatório fortalece a hipótese de uma síndrome febril. Na febre, o paciente apresenta vasoconstrição periférica, piloereção, calafrios e alterações no comportamento, como o uso de agasalhos ou de cobertores, para aumentar tanto a produção, quanto a conservação de calor. Já na hipertermia, o hipotálamo estimula o sistema nervoso autonômico, promovendo sudorese e vasodilatação cutânea, de forma a reduzir a temperatura corporal.

■ Como identificar a causa da hipertermia?

Os dados de história desempenham papel fundamental na investigação da etiologia da síndrome hipertérmi-

ca. É importante questionar o uso prévio de drogas ilícitas, como cocaína, e de medicamentos (Quadro 2), para diagnosticar, por exemplo, a síndrome neuroléptica maligna e a síndrome serotoninérgica. Nem sempre há superdosagem de medicamentos para que ocorra a hipertermia. Por isso, deve-se investigar o uso de associações de drogas com mecanismos de ação semelhante e revisar as interações medicamentosas que possam, por exemplo, aumentar o nível sérico das drogas citadas no Quadro 2. Além disso, sabe-se que há sensibilidade e comportamento farmacológicos variados entre os indivíduos. A exposição a agentes anestésicos sugere o diagnóstico de hipertermia maligna. O abuso e a abstinência de álcool também estão relacionados ao quadro de hipertermia, especialmente o *delirium tremens.*

A hipertermia é uma resposta fisiológica ao exercício intenso. Porém, a exposição a ambientes quentes e úmidos pode limitar a capacidade dos mecanismos compensatórios e levar à intermação ou *heat stroke syndrome.*

Endocrinopatias também podem levar à hipertermia. A tireotoxicose é a causa endocrinológica mais comum de hipertermia. Embora ocorra hipermetabolismo, a temperatura corporal está normal ou pouco elevada. Nas crises tireotóxicas, a temperatura retal pode ser superior a 40°C. Assim como os hormônios tireoidianos, as catecolaminas também são termogênicas e a hipertermia pode ser grave durante uma crise no feocromocitoma. Outras endocrinopatias que podem levar à hipertermia, geralmente leve, são: a insuficiência adrenal, a hipoglicemia e o hiperparatireoidismo. O diagnóstico e o quadro clínico de cada doença são discutidos em outros capítulos do livro.

■ Quais os principais achados clínicos?

A taquicardia é um achado bastante comum na hipertermia. Pacientes saudáveis normalmente toleram o estresse de uma hipertermia leve ou moderada, mas pacientes com cardiopatias podem ter isquemia, arritmias, hipotensão ou insuficiência cardíaca subsequentes.

Também estão associados à síndrome hipertérmica: a taquipneia, a sudorese e as alterações da pressão arterial e do nível de consciência. Os achados típicos de cada síndrome são descritos mais detalhadamente neste capítulo.

■ Quais as complicações da síndrome hipertérmica?

São complicações mais graves das síndromes hipertérmicas: a rabdomiólise, as insuficiências renal, respiratória e hepática, a coagulação intravascular disseminada, convulsões, arritmias cardíacas, choque, coma e óbito.

Diagnóstico diferencial

A síndrome hipertérmica pode ser desencadeada por causas tóxicas ou não tóxicas. Entre as causas não tóxicas, está a síndrome do golpe de calor (*heat stroke syndrome*), induzida ou não pelo exercício, e entre as causas tóxicas apontam-se: a hipertermia maligna, a síndrome serotoninérgica e a síndrome neuroléptica maligna (Quadro 2).

Alguns diagnósticos diferenciais da síndrome hipertérmica serão discutidos, com mais detalhe, a seguir.

Quadro 2. Síndromes hipertérmicas induzidas por medicações ou drogas ilícitas

Síndrome hipertérmica	Agentes causadores
Hipertermia maligna	Gases anestésicos: halotano, isoflurano, enflurano, sevuflurano, disflurano Bloqueadores neuromusculares: succinilcolina, decametônio, galamina
Síndrome neuroléptica maligna	Neurolépticos típicos (haloperidol, clorpromazina, flufenazina, levomepromazina, loxapina) e atípicos (clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona) Antidepressivos tricíclicos Inibidores seletivos da recaptação da serotonina Inibidores da monoamino-oxidase (iMAO) Anticonvulsivantes Abstinência de drogas antiparkinsonianas (levodopa e amantadina) Benzodiazepínicos Lítio Outras drogas: baclofeno, prometazina, metoclopramida, difenidramina
Intoxicação por anticolinérgicos	Antidepressivos tricíclicos Anti-histamínicos Atropina Beladona Benzatropina Carbamazepina Clorfeniramina Clozapina Difenidramina Doxilamina Disopiramida Glutetimida Glicopirrolato Hidroxizina Hiociamina Meclizina Orfenadrina Fenotiazinas Procainamida Quinidina Quinino
Intoxicação por simpatomiméticos	Anfetaminas Cocaína Ecstasy (3,4-metilenedioxiometanfetamina) Metanfetaminas
Síndrome serotoninérgica	Anfetaminas Antidepressivos tricíclicos Cocaína Dexotrometorfano Ecstasy (3,4-metilenedioxiometanfetamina) Fenfluramina Fentanil Inibidores da monoamino-oxidase (iMAO) Inibidores seletivos da recaptação da serotonina Inibidores da recaptação da serotonina Levodopa/carbidopa Lítio LSD (dietilamina do ácido lisérgico) L-triptofano Meperidina Mescalina Psilocina Valproato

Hipertermia ou febre?

Vasodilatação periférica
Sudorese

Hipertermia

Medidas físicas de resfriamento:
- Compressas com água fria
- Compressas com álcool (controverso)
- Colchões para indução de hipotermia
- Recipientes com gelo
- Administração intravenosa ou intraperitoneal de soluções geladas
- Lavagem gástrica ou enema com soluções geladas
- Circulação extracorpórea.

Diagnóstico diferencial das síndromes hipertérmicas e tratamento específico (ver Figura 2)

Vasoconstrição periférica
Calafrios
Sinais inflamatórios e/ou infecciosos

Febre

Antitérmicos de ação central (dipirona, paracetamol ou ácido acetilsalicílico)

Tratamento da causa de base

Figura 1. Abordagem e tratamento do paciente com hipertermia ou febre.

Heat stroke syndrome ou síndrome do golpe de calor ou intermação[3-6]

A intermação ou síndrome do golpe de calor ou *heat stroke syndrome* é um diagnóstico de exclusão que deve ser considerado em qualquer paciente com elevação da temperatura corporal (temperatura superior a 40,5°C) e alteração do estado mental (*delirium*, convulsões e coma). Todos os pacientes têm taquicardia e hiperventilação, características da síndrome de exposição ao calor, que inclui também as cãibras e a exaustão por calor. A intermação é uma emergência clínica frequentemente subdiagnosticada e com alta taxa de mortalidade. O diagnóstico e o tratamento precoces implicam melhor prognóstico.

Há dois tipos distintos: a forma clássica, não relacionada ao exercício e a relacionada ao exercício. A primeira geralmente afeta pacientes com condições médicas que prejudiquem a termorregulação ou que impeçam a prevenção e/ou proteção ao calor ambiental. Essas condições incluem extremos de idade (muito jovens e idosos), distúrbios neurológicos, mentais ou cardiopulmonares, obesidade, anidrose ou uso de drogas diuréticas, antiparkinsonianas, anticolinérgicas e fenotiazinas.

A intermação relacionada ao exercício é observada principalmente em indivíduos que se exercitam em ambientes muito úmidos e/ou quentes ou se exercitam com vestimentas inadequadas para a dissipação do calor. O mecanismo de transpiração torna-se ineficiente, o que tende a piorar com a desidratação subsequente. Isso pode ocorrer, por exemplo, em atletas, militares, mineiros e operários.

As complicações mais graves estão relacionadas à insuficiência de múltiplos órgãos, com predomínio de encefalopatia. Podem ocorrer rabdomiólise, insuficiência renal aguda, síndrome da angústia respiratória aguda, lesão miocárdica, lesão hepatocelular, infarto ou isquemia intestinal, lesão pancreática, leucocitose e complicações hemorrágicas, principalmente coagulação intravascular disseminada.

O tratamento consiste em resfriamento imediato e suporte clínico das disfunções de órgãos. Não há agentes farmacológicos que acelerem o processo de resfriamento e que sejam úteis na terapêutica. Embora muitos usem o dantroleno, não houve benefício em estudo randomizado duplo-cego. Os antipiréticos não devem ser utilizados.

A intermação relacionada a exercício pode ser prevenida por meio de adequada aclimatização do atleta, além de hidratação, vestuário apropriado e condições adequadas de temperatura, umidade e ventilação no ambiente de trabalho.

Síndrome serotoninérgica[7]

A síndrome serotoninérgica é uma síndrome clínica causada pelo estímulo excessivo de serotonina (5-hidroxitriptamina). É caracterizada pela tríade clínica: altera-

Hipertermia

Exposição ao calor + Alteração do nível de consciência → *Heat stroke syndrome* → Tratamento geral da hipertermia (ver Figura 1)

Alterações cognitivo-comportamentais + Alterações neuromusculares + Alterações autonômicas + Uso de agonistas serotoninérgicos → Síndrome serotoninérgica → Benzodiazepínicos + Ciproeptadina ou olanzapina ou clorpromazina → Suspensão do agente farmacológico que causou a hipertermia → Tratamento geral da hipertermia (ver Figura 1)

Rigidez muscular + Hipercarbia + Exposição a agentes anestésicos → Hipertermia maligna → Dantroleno → Suspensão do agente farmacológico que causou a hipertermia → Tratamento geral da hipertermia (ver Figura 1)

Rigidez muscular + Alterações extrapiramidais + Uso de neurolépticos → Síndrome neuroléptica maligna → Dantroleno ou bromocriptina ou bloqueio neuromuscular → Suspensão do agente farmacológico que causou a hipertermia → Tratamento geral da hipertermia (ver Figura 1)

Outras causas de hipertermia (ver Quadro 1) → Tratamento específico da causa → Tratamento geral da hipertermia (ver Figura 1)

Suspensão do agente farmacológico que causou a hipertermia

Tratamento geral da hipertermia (ver Figura 1)

Figura 2. Diagnóstico diferencial das síndromes hipertérmicas e tratamentos específicos.

ções cognitivo-comportamentais (confusão, agitação), autonômicas (taquicardia, hiper ou hipotensão, midríase) e neuromusculares (clono, hiper-reflexia, tremor). A hipertermia é resultado da agitação, do tremor e da rigidez muscular, sendo um achado presente em aproximadamente 50% dos casos. A síndrome não é resultado de uma reação idiossincrática a drogas. Na maioria dos casos, é uma consequência previsível do agonismo excessivo de receptores serotoninérgicos no sistema nervoso central.

As manifestações clínicas são variadas e os casos com manifestações leves são de difícil diagnóstico.

Nos casos leves, o paciente pode estar afebril, com achados autonômicos no exame físico, como tremores, diarreia, diaforese ou midríase. Ao exame neurológico, mioclonias e hiper-reflexia podem ser observados.

Em casos moderados, ocorrem taquicardia, hipertensão e hipertermia, com temperatura podendo atingir níveis superiores a 40ºC. Além disso, ao exame físico é comum observar midríase, aumento dos ruídos hidroaéreos abdominais, diaforese, coloração normal da pele, agitação leve e hipervigilância. A hiper-reflexia e o clono podem ocorrer, principalmente em extremidades de membros inferiores. Clono ocular horizonal também é característico.

Nos casos mais graves, a hipertensão grave e a taquicardia podem abruptamente deteriorar para choque franco. Os pacientes podem ter *delirium* com agitação psicomotora, rigidez e hipertonicidade muscular. A temperatura corporal pode ser maior que 41,1ºC. Acidose metabólica, rabdomiólise, aumento dos níveis séricos de aminotransferases e de creatinina, insuficiência renal, convulsões e coagulação intravascular disseminada são complicações que podem ocorrer.

O diagnóstico de síndrome serotoninérgica é clínico, não existindo testes laboratoriais para confirmá-lo.

Na maioria dos casos, o quadro clínico se resolve dentro de 24 horas da descontinuação das drogas, mas os sintomas podem persistir em pacientes com uso de medicamentos com meia-vida mais longa ou com metabólitos ativos.

Casos leves podem ser tratados com a remoção dos fatores precipitantes (Quadro 2), suporte clínico e controle da agitação psicomotora. Casos moderados a graves

podem se beneficiar da administração de antagonistas do receptor 5-HTA_{2A}.

Apesar de sua eficácia não ser tão bem estabelecida, o antagonista do receptor 5-HTA_{2A} cipro-heptadina é recomendado. A dose inicial é de 12 mg. Doses adicionais de 2 mg podem ser realizadas a cada 2 horas, se os sintomas persistirem. A dose de manutenção é de 8 mg a cada 6 horas. Sua administração é por via oral ou sonda nasogástrica. Alternativas à cipro-heptadina são a olanzapina sublingual (10 mg), com eficácia não determinada; e a administração intramuscular de 50 a 100 mg de clorpromazina.

A hipertermia pode ser controlada com a redução da atividade muscular excessiva. Os benzodiazepínicos têm efeito benéfico em casos moderados. Em casos graves, o controle deve ser feito com sedação, paralisia neuromuscular com agentes não despolarizantes (pancurônio, rocurônio, vecurônio) e intubação orotraqueal. Deve-se evitar a succinilcolina em razão do risco de arritmia causada pela hipercalemia associada à rabdomiólise. Agentes antipiréticos não participam no manejo da síndrome serotoninérgica. Tratamentos com bromocriptina e dantroleno não são recomendados.

O controle da agitação pode ser realizado com benzodiazepínicos e é essencial na abordagem da síndrome serotoninérgica.

O controle da instabilidade autonômica envolve a estabilização da frequência cardíaca e da pressão arterial. A hipotensão causada por interação com iMAO deve ser tratada com baixas doses de aminas simpatomiméticas de ação direta (noradrenalina, fenilefrina ou adrenalina). Os pacientes com hipertensão arterial e taquicardia devem ser tratados com agentes hipotensores tituláveis e de curta duração, como o nitroprussiato e o esmolol.

Hipertermia maligna

A hipertermia maligna (HM) é uma alteração genética rara caracterizada por um estado hipermetabólico e de rigidez muscular que se manifesta após tratamento com alguns agentes anestésicos. A síndrome ocorre em qualquer idade, acometendo principalmente adultos jovens do sexo masculino. A incidência pode variar de 1:10 mil a 1:50 mil[8]. A presença de história familiar para esse distúrbio é uma pista importante para a suscetibilidade à doença, haja vista a herança autossômica dominante em 50% dos casos[9]. Porém, a ausência de história familiar ou a tolerância à exposição prévia não excluem o risco de desenvolvimento de HM, já que em até 50% dos casos, há exposição prévia assintomática ao agente desencadeante[10].

A maioria dos agentes anestésicos pode causar HM, mas os agentes inalatórios halogenados, como o halotano e os relaxantes musculares despolarizantes, como a succinilcolina, são responsáveis por 80% dos casos (Quadro 2). O diagnóstico da HM é baseado em achados clínicos e história de exposição ocorrendo quase sempre no período perioperatório. O início dos sintomas ocorre geralmente 1 hora após a exposição, mas pode aparecer até 11 horas após a indução anestésica.

A contratura muscular é vigorosa, principalmente em masseter, e acompanhada pelo rápido desenvolvimento de acidose metabólica grave, com aumento da produção de CO_2 e hiperventilação compensatória. Assim, os sinais clínicos precoces incluem taquicardia, taquipneia e aumento da fração expirada de CO_2 ($ETCO_2$). Dessa forma, a monitorização da $ETCO_2$ é recomendada em praticamente todos os procedimentos anestésicos para detecção precoce da HM, hipercapnia é frequente apesar da tentativa de hiperventialação como forma de compensação. As taquiarritmias supraventriculares e a rigidez muscular são achados sugestivos do diagnóstico, deve-se lembrar, entretanto, que a rigidez muscular pode ser um achado tardio na síndrome.

Achados tardios incluem hipertermia, sudorese, cianose com moteamento da pele e midríase. A temperatura atingida é mais elevada do que nas outras síndromes hipertérmicas, embora seja muito variável, existem descrições de temperaturas que chegam até 45°. A rabdomiólise é muito importante e o desenvolvimento de acidose grave, insuficiência renal e hepática é frequente. A lesão térmica pode produzir edema e hemorragia cerebral, podendo levar a coma e crises convulsivas. Edema pulmonar levando à insuficiência respiratória e hipotensão com colapso cardiovascular são também complicações esperadas. A coagulação intravascular disseminada ocorre em quase todos os casos. Acidose metabólica por hiperprodução de lactato também é encontrada.

O tratamento se baseia no reconhecimento rápido, na suspensão imediata do agente anestésico envolvido, no resfriamento do paciente e na administração precoce de dantroleno. O dantroleno é um relaxante muscular com início de ação rápido, cujo uso foi o grande responsável pela queda na mortalidade por HM de quase 70% para menos de 10% dos casos. A dose utilizada é de 2,5 mg/kg IV a cada 5 minutos até a resolução dos sintomas ou até se atingir a dose de 10 mg/kg. Após a resposta inicial, a droga pode ser continuada, por via oral, na dose de 4 a 8 mg/kg, dividida em quatro doses diárias, por 48 a 72 horas. O fluxo urinário deve ser monitorizado e mantido maior do que 2 mL/kg/h para evitar insuficiência renal[8,11,12]. Os principais efeitos colaterais são a fraqueza muscular e a flebite, mas podem ocorrer insuficiência respiratória e desconforto gastrointestinal[13]. Deve ser administrado em acesso venoso de grosso calibre para se evitar flebite[14]. O uso prolongado de dantrolene pode estar associado a complicações hepáticas. Ao contrário da síndrome serotoninérgica, a rigidez muscular não responde a bloqueadores neuromusculares.

As medidas de suporte também são importantes com destaque ao controle da hipercapnia, assim os parâmetros ventilatórios são ajustados visando manter $PaCO_2$ normal. Outra complicação importante é a hipercalemia, que deve ser tratada conforme os protocolos recomendados de atendimento.

A principal causa de morte nos primeiros estágios da síndrome é a fibrilação ventricular, razão pela qual alguns grupos recomendam o início profilático de procainami-

da. O uso de fenobarbital profilático também é recomendado por alguns autores, já que crise convulsiva ocorre em quase todos os pacientes e a convulsão aumenta mais ainda a produção de calor. As funções neurológica, renal e hepática tipicamente normalizam sem sequelas, mas a fraqueza muscular pode permanecer por meses[10].

Os pacientes podem ser submetidos a rastreamento para HM pelo teste de contratura por halotano e cafeína, que é realizado *in vitro*. Esse teste é o padrão-ouro para o diagnóstico dos pacientes suscetíveis e daqueles que apresentaram sintomas, após resolução inicial do quadro. O problema do teste é que requer biópsia muscular, o que é muito invasivo, é realizado apenas em poucos centros e com alto custo, sendo então pouco utilizado. Na prática, a prevenção da HM consiste em monitorização adequada do paciente no período perioperatório. Pacientes com história de hipertermia maligna não podem mais receber o agente anestésico implicado na ocorrência da síndrome.

Síndrome neuroléptica maligna

A síndrome neuroléptica maligna (SNM) deve ser suspeitada em qualquer paciente com hipertermia, rigidez muscular e sinais extrapiramidais característicos, associados à história de uso de neuroléptico. É duas vezes mais comum em homens do que em mulheres e acomete principalmente pacientes na quarta década de vida. É uma síndrome rara e potencialmente fatal. Nas últimas décadas, a mortalidade vem caindo, provavelmente por maior conhecimento da síndrome e, consequentemente, melhor monitorização do tratamento antipsicótico, estando hoje próxima de 10%[6,14,15].

Existem três hipóteses para a fisiopatologia da SNM: a ação antidopaminérgica dos neurolépticos, levando à rigidez extrapiramidal, a ação tóxica direta no tecido muscular e uma desregulação do sistema nervoso simpático com hiperatividade adrenérgica, levando a aumento do tônus muscular. Independentemente do mecanismo, o que ocorre é o aumento da rigidez muscular, que está fortemente associada à termogênese[6,9,15].

A SNM é uma reação idiossincrática aos antipsicóticos, não havendo relação com a dose da medicação[11]. A síndrome pode se desenvolver com o uso de qualquer antipsicótico, incluindo aqueles com menor bloqueio dopaminérgico, porém o mais comumente associado é o haloperidol[6,14]. Outras medicações também foram associadas ao desenvolvimento da SNM e existem relatos de casos associados à suspensão brusca de antiparkinsonianos (Quadro 2). Os fatores de risco para a SNM incluem ambientes quentes, abuso de álcool e cocaína, obesidade, pacientes restritos ao leito, uso de lítio e desidratação[6,15].

Os sintomas têm início geralmente na primeira semana de tratamento ou de elevação da dose e, em 88% dos pacientes, aparecem nas primeiras 2 semanas, podendo ocorrer mesmo com doses baixas de antipsicóticos. Sintomas iniciais incluem disfagia ou disartria por rigidez muscular, pseudoparkinsonismo, distonia ou comportamento catatônico[14,15]. A termogênese acentuada leva à taquicardia, taquipneia, diaforese e labilidade da pressão arterial que ocorre em cerca de 60 a 70% dos casos, como resposta do organismo para dissipar o calor e a produção de CO_2 em excesso. Todavia, a temperatura não é tão elevada como em outras síndromes hipertérmicas, estando abaixo de 40°C em 60% dos pacientes[10].

A ocorrência de rabdomiólise é típica, porém com aumento moderado da CPK. A insuficiência renal se desenvolve em 10 a 30% dos casos e o acometimento pulmonar é comum, decorrente de disfagia, alteração muscular e sialorreia, que levam ao aumento do risco de aspiração.

O tratamento consiste em suspender o agente agressor e resfriar o paciente. Pacientes com disfagia devem ser mantidos em jejum. Se houver sialorreia volumosa ou rebaixamento do nível de consciência, intubação orotraqueal precoce deve ser cogitada para se evitar complicações pulmonares[10].

Algumas medicações parecem ser efetivas para a SNM; no entanto, não existem estudos controlados com abordagem específica do tratamento. O dantroleno parece ser eficaz na dose de 0,8 a 3 mg/kg IV ou 50 mg EV a cada 6 horas até melhora dos sintomas ou até atingir dose máxima de 10 mg/kg/dia. A bromocriptina também apresentou eficácia na dose de 2,5 a 7,5 mg VO, de 8 em 8 horas. O bloqueio neuromuscular leva a paralisia flácida e queda imediata na temperatura, e o uso de benzodiazepínicos também parece ser benéfico[11,14,15]. A duração dos sintomas e do tratamento varia de acordo com a meia-vida do neuroléptico, durando geralmente por volta de 2 semanas, mas podendo durar o dobro em preparações de liberação prolongada[14,15].

Exames complementares

As alterações nos exames complementares são diversas, mas refletem as complicações da hipertermia. Não existem exames específicos para o diagnóstico das síndromes hipertérmicas. Como alterações, podemos encontrar:

- No hemograma: leucocitose, com ou sem desvio ocorre em 50% dos casos, plaquetopenia ou plaquetose.
- Aumento da CPK, DHL e aldolase, assim como hipercalemia, hipocalcemia e hiperfosfatemia, pelo acometimento muscular.
- Alterações relacionadas a insuficiências renal e/ou hepática.
- Na gasometria arterial: sinais de acidose metabólica ou mista, hipercarbia, hipoxemia e alcalose respiratória.
- No coagulograma: alterações relacionadas à coagulação intravascular disseminada (CIVD), assim como aumento dos produtos de degradação do fibrinogênio e redução dos níveis séricos de fibrinogênio.
- Na urina I: mioglobinúria.
- Na radiografia de tórax: sinais de edema pulmonar e de síndrome da angústia respiratória aguda.
- No eletrocardiograma: arritmias, alterações de condução, alterações inespecíficas do segmento ST, sinais de isquemia ou de infarto do miocárdio.

Os pacientes com acometimento do sistema nervoso central devem ser submetidos a tomografia computadorizada de crânio e punção liquórica para melhor avaliação dos achados neurológicos e também descartar outros diagnósticos diferenciais.

Tratamento

Os passos mais importantes na abordagem da hipertermia são o diagnóstico e o tratamento da causa de base, além de fornecimento de suporte cardiovascular e metabólico. Convém lembrar que, muitas vezes, a diferenciação de febre e de hipertermia é bem difícil. A abordagem específica de cada síndrome hipertérmica já foi detalhada anteriormente.

A hidratação vigorosa, a diminuição da produção de calor, pelo controle da agitação psicomotora e da rigidez muscular e a monitorização em ambiente de terapia intensiva estão indicadas para todos os pacientes. Os marcadores de mionecrose, eletrólitos, gasometria, função renal, hepática e coagulação também devem ser monitorizados de perto até que seus valores se normalizem. A temperatura corporal central deve ser monitorizada diretamente até a estabilização do paciente[8,11,12].

Diferentemente dos pacientes com febre, os pacientes com hipertermia não têm benefício com agentes antipiréticos com atividade central (p. ex., a dipirona, o ácido acetilsalicílico e o paracetamol ou acetaminofen). A indicação de terapia antipirética em pacientes febris deve ser individualizada. Em geral, é indicada em pacientes com temperatura superior a 39°C. Porém, adultos saudáveis geralmente toleram temperaturas corporais elevadas. Assim, o desconforto é a principal indicação de resfriamento nesses pacientes. Temperaturas superiores a 40°C têm indicações mais formais de terapêutica antipirética.

Para os pacientes com hipertermia, o resfriamento por meio de medidas físicas é mais adequado. Em todos os casos, orienta-se retirar cobertas, utilizar ventiladores e compressas frias. Não há evidências que indiquem qual método de resfriamento é o mais efetivo.

Para reduzir a temperatura mais rapidamente, é descrita na literatura a utilização de compressas com álcool, colchões para indução de hipotermia ou recipientes com gelo. O uso de compressas com álcool é de eficácia contestada por alguns autores.

Em situações de emergência, o tratamento também pode incluir administração intravenosa ou intraperitoneal de soluções geladas, lavagem gástrica ou enema com água gelada e até circulação extracorpórea.

Seja qual for a medida adotada, é importante sempre monitorizar a temperatura do paciente para evitar a hipotermia[2,6].

Considerações finais

- O conceito de hipertermia difere do de febre. A febre é a elevação da temperatura após ajuste da temperatura-alvo pelo termostato hipotalâmico normofuncionante. A hipertermia ocorre por elevação da temperatura corporal por mecanismos que não envolvem o termostato hipotalâmico normofuncionante.
- A temperatura considerada febre ou hipertermia é de 37°C, se aferida no oco axilar; 37,4°C, na cavidade oral; 37,8°C, no reto; 38°C, no esôfago (no nível do coração); e de 38,2°C no sangue (circulação central). Deve-se considerar que há variação circadiana da temperatura corporal.
- Em pacientes com hipertermia, deve-se evitar aferir a temperatura no oco axilar e na cavidade oral, dando preferência à temperatura esofágica ou retal.
- São diagnósticos diferenciais das síndromes hipertérmicas, a síndrome neuroléptica maligna, a hipertermia maligna, a síndrome serotoninérgica e a intermação ou *heat stroke syndrome*.
- Os achados clínicos comuns das síndromes hipertérmicas são: taquicardia, taquipneia, sudorese, rigidez muscular e alterações da pressão arterial e do nível de consciência.
- Como complicações das síndromes hipertérmicas, estão incluídas: rabdomiólise, insuficiências renal, respiratória e hepática, coagulação intravascular disseminada, convulsões, arritmias cardíacas, choque, coma e óbito.
- O prognóstico clínico da síndrome hipertérmica está relacionado à precocidade de seu diagnóstico e, consequentemente, do início rápido de seu tratamento.
- O tratamento da hipertermia envolve as medidas físicas de resfriamento, a correção da causa de base e suporte cardiovascular e metabólico.
- As medidas físicas de resfriamento devem ser utilizadas com o cuidado de se evitar a hipotermia.
- Não há benefício do uso de drogas antipiréticas de ação central (aspirina, dipirona e paracetamol) no tratamento da hipertermia.

Referências bibliográficas

1. Lambertucci JR. Febre: diagnóstico e tratamento. MEDSI. 1991;31-7.
2. Simon HB. Hyperthermia. N Engl J Med. 1993;329:483-7.
3. Anderson MK, Hall SJ, Martin M. Sports injury management, 2. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; p. 532-41.
4. Bouchama A, Knochel JP. Medical progress: heat stroke. N Engl J Med. 2002; 346:1978-88.
5. Hadad E, Rav-Acha M, Heled Y, Epstein Y, Moran DS. Heat stroke: a review of cooling methods. Sports Med. 2004;34:501-11.
6. McGugan EA. Hyperpyrexia in the emergency department. Emerg Med. 2001; 13:116-20.
7. Boyer EW, Shannon M. Current concepts: the serotonin syndrome. N Engl J Med. 2005;352:1112-20.
8. McCarthy EJ. Malignant hypertermia: pathophysiology, clinical presentation, and treatment. AACN Clinical Issues. 2004;15:231-7.
9. Guerra RJ. Is neuroleptic malignant syndrome a neurogenic form of malignant hyperthermia? Clin Neuropharmacol. 2002;25:183-93.
10. Irwin RS, Cerra FB, Rippe JM. Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine, 4. ed. Philadelphia: Lippincontt Williams & Wilkins; 1999. caps. 28 e 72.
11. Halloran LL, Bernard DW. Management of drug-induced hyperthermia. Curr Opin Pediatr. 2004;16:211-15.
12. Halliday NJ. Malignant hyperthermia. J Craniofac Surg. 2003;14:800-2.
13. Wijidikis EFM. Neuroleptic malignant syndrome. Disponível em: <www.uptodate.com>. Acesso em: 27 set. 2014.
14. Denborough M. Malignant hyperthermia. Lancet. 1998;352:1131.
15. Litman RS. Malignant hyperthermia. Clinical diagnosis and management of acute crisis. Disponível em: <www.uptodate.com>. Acesso em: 27 set. 2014.

Raios e Choques Elétricos 11

Lucas Santos Zambon
Herlon Saraiva Martins

SUMÁRIO

Introdução

Até o século XIX, acidentes com eletricidade resumiam-se a casos de pessoas atingidas por raios em tempestades, o que por muito tempo foi creditado à fúria divina que castigava os pecados humanos. Após a descoberta da eletricidade pelo homem, passaram a ocorrer acidentes em ambientes de trabalho e domésticos, sendo que esses últimos passaram a ser os mais frequentes[1].

O choque elétrico pode ser definido como uma resposta violenta súbita causada pelo fluxo de corrente elétrica por qualquer parte do corpo. Os pacientes podem evoluir para a eletrocussão, que é a morte causada pela eletricidade.

As vítimas de acidentes com eletricidade podem sofrer uma série de comprometimentos em múltiplos órgãos e sistemas, em que se pode incluir desde fraturas ósseas e lesões de partes moles, passando por queimaduras graves, até insuficiência renal, edema cerebral, coagulação intravascular disseminada (CIVD) e, o que é mais temido, arritmias ventriculares e parada cardiorrespiratória.

Epidemiologia

Causas naturais

A verdadeira incidência das lesões por raios não é conhecida, mas estima-se que a chance de uma pessoa ser atingida por um raio é de 1 em 1 milhão. Acidentes elétricos por raios causam mortalidade de 30%, a maioria é atribuída a paradas cardiorrespiratórias por assistolia. Mais de 70% dos sobreviventes evoluem com graus variados de sequela.

O pico de incidência de acidentes elétricos ocorre no verão[1]. Nos Estados Unidos, os raios chegam a matar 100 pessoas ao ano, na maioria homens (85%) com idade média de 26 anos. Esses acidentes ocorrem especialmente em campos de golfe e estima-se que 35% dos casos ocorram em regiões descampadas, 20% embaixo de árvores isoladas e 15% próximos ou dentro da água[1-3].

O Brasil é campeão mundial em incidência de raios, com 50 a 70 milhões de raios por ano, uma média de duas a três descargas elétricas por segundo. Em razão disso, ocorrem cerca de 100 mortes por ano, além do registro de pelo menos 500 pessoas feridas no mesmo período.

Acidentes com eletricidade

Cerca de 70% dos acidentes são ocupacionais[1-3] e 75% das mortes ocorrem em eletricistas, trabalhadores de construção civil e de linhas elétricas. Em 70% dos casos, o acidente envolve corrente de baixa voltagem, porém esses casos correspondem a cerca de 50% das mortes[5]. Nos Estados Unidos, são cerca de 1.000 mortes ao ano. As vítimas pediátricas correspondem a 20 a 30% dos casos, sendo a maior parte deles acidentes domésticos com correntes de baixa voltagem em pré-escolares.

Etiologia

Um raio representa a transferência de cargas elétricas entre nuvens ou de nuvens para o solo. Quando o potencial entre as nuvens e o solo ultrapassa a resistência do ar (mais de 30.000 V), surge o raio. Os números são es-

pantosos: são mais de um bilhão de volts com 200.000 A que não duram mais de 0,003 segundo.

Uma vez na superfície, um raio pode atingir uma pessoa por impacto direto, o mais letal; por impacto indireto, quando o raio passa antes por alguma estrutura, como uma árvore, que é a forma mais comum; por impacto no solo, atingindo a vítima pelos pés, sendo o menos nocivo; e por trauma contuso, gerado pela onda de choque pelo rápido aquecimento dos gases ao redor do local de impacto do raio, podendo trazer contusão cardíaca, pulmonar, abdominal, timpânica e ortopédica.

Os casos com sobreviventes, considerando a magnitude do evento, podem ser explicados pela rápida duração do raio e pelo fato de a maior parte da corrente fluir pela pele, por fora do corpo. A mortalidade advém basicamente da parada cardiorrespiratória.

A natureza não é a única responsável por esse tipo de acidente. Choques elétricos por eletricidade são importantes também.

Linhas de transmissão chegam a carregar mais de 100.000 V. Os acidentes podem originar lesões causadas tanto pela corrente elétrica como pelas queimaduras, frequentemente associadas, que chegam a acometer estruturas profundas do corpo humano. Nesses casos, os danos ortopédicos são, em geral, graves. Assim como nos raios, a principal causa de mortalidade é a parada cardiorrespiratória.

Fisiopatologia

A principal lesão causada pelo choque é a queimadura, e lesões por eletricidade representam cerca de 3 a 5% das internações por queimaduras. As formas secundárias são injúrias traumáticas (provocadas por queda), intensas contrações musculares com lesões óssea e ligamentar, além de lesões por explosão.

Histologicamente, a característica da lesão por choque é a necrose de coagulação. Quando a exposição ocorre em altas voltagens, pode ocorrer grave lesão vascular. Os nervos podem ser lesados por necrose direta do tecido e por comprometimento do suprimento vascular.

Em vítimas de raio, uma alta quantidade de energia instantaneamente despolariza o coração e gera uma assistolia, mas, em geral, o sistema de automaticidade do coração retorna. O maior problema é a parada cardiorrespiratória (PCR), tanto por espasmo da musculatura torácica como por supressão do centro respiratório, além de poder levar à PCR por hipóxia. Nos pacientes que não apresentam PCR, podem surgir intensas manifestações cardiovasculares decorrentes de intensa liberação de catecolaminas e disfunção autonômica associada. No sistema nervoso, o raio pode produzir, de forma direta, hemorragia, edema e trombose vascular e, de forma indireta, encefalopatia anóxica por PCR.

Princípios de eletricidade[1,5,6]

Eletricidade é um fenômeno físico definido como um fluxo de elétrons entre dois pontos com diferença de potencial, ou seja, de um ponto com alta concentração de elétrons para outro com baixa concentração. Essa diferença de potencial é chamada voltagem, medida em volts.

A corrente de elétrons (fluxo de elétrons por uma determinada seção) é medida em ampères, pode ser contínua (DC), segue apenas uma direção, tem fluxo constante e está presente em baterias e raios. Chama-se alternante (AC) quando a corrente vai e volta pelo condutor de forma cíclica, por exemplo, a corrente presente nas casas que ciclam 60 vezes por segundo (60 Hz), que é a frequência mínima para se gerar luz contínua.

A oposição à passagem de elétrons é chamada resistência, medida em Ohms.

A relação entre essas três grandezas é a chamada Lei de Ohm, a qual estabelece que o valor da corrente de elétrons seja diretamente proporcional à diferença de potencial e inversamente proporcional à resistência.

Mecanismo de lesão

O exato mecanismo físico da lesão pelo choque ainda não é totalmente conhecido. Entretanto, em altas voltagens, há predomínio de injúria térmica com necrose de coagulação. Por outro lado, com menores voltagens, há alteração da estrutura proteica com possibilidade de morte celular.

São três mecanismos envolvidos no dano por eletricidade[5]:

- Efeito direto da corrente elétrica.
- Conversão da energia elétrica em energia térmica ocasionando queimadura.
- Dano por concussão pelo próprio raio, contrações musculares ou queda após o choque.

Os fatores que determinam a gravidade do dano são[1,5,6]: quantidade de corrente que atravessa o corpo, voltagem, resistência à corrente, tipo de corrente, caminho atravessado pela corrente dentro do corpo e duração do contato com a fonte de energia. Pode-se observar algumas dessas características, entre outras, que levam a diferenças entre raios e energia elétrica de alta e baixa voltagem na Tabela 1[5].

Quanto à quantidade de corrente, medida em ampères, pode-se ver na Tabela 2 como diferentes e crescentes amperagens causam efeitos cada vez mais deletérios[5].

O dano tecidual infligido pelas correntes pode ser atribuído à energia térmica gerada pela corrente, como predito pela Lei de Joule: $J = I^2 \times R \times T$, em que J é a energia gerada, I é a corrente, R representa a resistência e T, o tempo.

A voltagem chega a ser intuitiva. Quanto maior a voltagem, maior serão a diferença de potencial, a energia transportada e, consequentemente, o dano.

Resistência[1,5,6] é resultado da área de contato acometida, da pressão aplicada e da presença de umidade na interface do tecido. Isso gera diferentes respostas à passagem da corrente. Por exemplo, tecidos com alta resistência tendem a aquecer e coagular, em vez de deixar a corrente passar. A área de contato tem uma aplicação simples: quan-

Tabela 1. Comparação entre o dano causado por raios e energia elétrica de alta e baixa voltagens

	Raio	Alta voltagem	Baixa voltagem
Voltagem (V)	> 30 × 10⁶	> 1.000	< 600 (< 240)
Corrente (A)	> 200.000	< 1.000	< 240
Duração	Instantânea	Rápida	Prolongada
Tipo de corrente	DC	DC ou AC	Mais AC
Caminho nos tecidos	Pele	Tecidos profundos	Tecidos profundos
Tipo de dano	Elétrico, térmico, contusão por onda de choque	Elétrico, queimaduras profundas, queda	Elétrico, queimaduras profundas, queda
Mortalidade (aguda)	Muito alta	Moderada	Baixa

Tabela 2. Efeitos de diferentes quantidades de corrente elétrica[5]

Intensidade da corrente	Efeito provável
1 mA	Não perceptível
3 a 5 mA	Corrente percebida por uma criança, formigamento
6 a 9 mA	Corrente percebida por um adulto
16 mA	Corrente máxima que um adulto pode suportar soltando a fonte
16 a 20 mA	Tetania dos músculos esqueléticos
20 a 50 mA	Parada respiratória, paralisia dos músculos respiratórios
50 a 100 mA	FV
> 2 A	Assistolia
240 A	Corrente máxima de uma casa

Quadro 1 Resistência dos tecidos

Resistência	Tecidos ou orgãos
Menor	Nervos
	Sangue
	Membrana mucosa
	Músculo
Intermediária	Pele seca
Maior	Tendão
	Osso
	Gordura

Tabela 3. Resistência da pele

Tecido	Resistência aproximada (Ohms/cm²)
Mucosa	100
Áreas bem vascularizadas (p. ex., parte medial da coxa)	300 a 10.000
Pele úmida (suor)	2.500
Planta do pé	100.000
Palma da mão	1.000.000

to maior a área de contato, menor é o dano; já quanto maior a pressão aplicada, pior é a injúria.

Na média, a resistência do corpo humano é de 500 Ohms. Quanto maior a quantidade de água de um tecido, menor é a resistência. Além disso, as propriedades do tecido se alteram com as queimaduras. Nos primeiros segundos, por exemplo, já há diminuição da resistência por formação de edema.

Os tecidos humanos têm diferentes resistências (Quadro 1), a saber, em ordem decrescente de resistências[1]: osso, gordura, tendões, pele, músculos, vasos sanguíneos e, por fim, nervos. Desses, o que exerce impacto na lesão é a pele (Tabela 3), que é o primeiro resistor contra a corrente elétrica. Quando seca, tem resistência de 100.000 Ohms e aumenta espantosamente para cerca de 1.000.000 Ohms quando aquecida (situação comum em choques elétricos), mas fica com apenas 1.000 Ohms quando molhada (acidentes com raios ocorrem, em geral, durante tempestades)[1-3]. A resistência também varia de acordo com idade e sexo. Um homem com mãos calejadas tem maior resistência do que um bebê, cuja pele é fina e tem maior conteúdo de água, o que diminui a resistência. Mais importante que a espessura é a presença de umidade sobre a pele[5]. A simples presença de suor já é capaz de diminuir a resistência da pele a menos de 1.000 Ohms. Uma pele completamente molhada, isto é, imersa em água, tende a não oferecer resistência.

A resistência interna[5] que inclui os outros tecidos é de 500 a 1.000 Ohms. Apesar de gordura, tendões e ossos terem alta resistência, esses não são pontos de contato. Em compensação, vasos e nervos têm baixas resistências, o que facilita a entrada da corrente no corpo.

O tipo de corrente implica lesões igualmente diferentes[1,5,6]. Correntes do tipo DC causam um espasmo muscular único com rápida exposição, gerando dano pelo trauma associado ao fato de a vítima, em geral, ser lançada à distância. Correntes AC oferecem maior exposição, pois estimulam a contração muscular, sendo três vezes mais graves que as correntes DC para uma mesma voltagem.

Em geral, o local de contato com a fonte de energia é a mão e, considerando que os músculos flexores do carpo são mais fortes que os extensores, a tendência é que a vítima agarre a fonte, prolongando a exposição. A quantidade do dano pela corrente AC também varia com a frequência. Uma corrente de 20 mA pode passar despercebida; em contrapartida, a mesma corrente com uma frequência mais baixa que a habitual, como 10 kHz, pode causar PCR e fibrilação ventricular.

O trajeto que a corrente faz pelo corpo determina o número de órgãos atingidos e, consequentemente, o tipo e a gravidade da lesão[5]. Uma corrente que passa da cabeça aos pés certamente atingirá o sistema nervoso central, o coração e os músculos respiratórios. Uma corrente horizontal pelo tórax poupará o cérebro, porém o acometimento cardíaco pode ser muito mais sério. Caso uma corrente passe de um membro inferior a outro pode haver grande lesão local, mas dificilmente essa descarga elétrica será fatal.

Percebe-se que o tempo de exposição é diretamente proporcional ao dano, o que fica claro quando se compara as correntes AC e DC. Porém, essas diferenças valem quando as voltagens são baixas, pois, com altas voltagens, ambas as correntes têm efeito similar[5,6].

Classificação da lesão por eletricidade

Como a voltagem é o único parâmetro facilmente mensurado, os danos por eletricidade são classificados em alta voltagem (> 1.000 V) e baixa voltagem (< 1.000 V). Essa classificação é, entretanto, totalmente arbitrária[6], pois, nas casas, vê-se voltagens de 110 V a 220 V, enquanto um raio pode apresentar 10.000.000 V.

Há quatro tipos de lesão por eletricidade:

- Clássico: quando o corpo é parte do circuito, geralmente mostrando feridas de entrada e saída. Essas feridas não são preditoras adequadas do caminho supostamente seguido pela corrente elétrica e, em geral, subestimam o dano interno ocorrido.
- *Flash* (ou arco): quando a corrente passa sem entrar no corpo. Isso pode ocorrer quando um raio passa pela pele, pois existe uma tendência da corrente passar pela superfície externa do condutor. A pele tem resistência alta o suficiente para que o raio busque vias alternativas para chegar ao solo, como um zíper ou qualquer outro material com capacidade de condução. Além disso, cabe lembrar que, em geral, os raios caem em meio a tempestades, situação em que a pele molhada facilita a transmissão da corrente para o chão.
- Queimaduras: quando roupas pegam fogo em decorrência da corrente elétrica.
- Dano por raio: causado por uma corrente DC que dura de um décimo a um milésimo de segundo, mas tem voltagens > 10.000.000 V. A temperatura chega a subir a 30.000 K (5 vezes a temperatura do Sol), gerando uma onda de choque de 20 atm pelo rápido aquecimento do ar ao redor. Essa onda de choque pode ser transmitida ao corpo, resultando em trauma mecânico. Por conta da variabilidade de resistência dos tecidos, da área da superfície e do volume de tecido exposto, é difícil inferir o dano interno causado.

Quadro clínico

As manifestações clínicas dos acidentes elétricos variam entre queimaduras superficiais, disfunção múltipla de órgãos e morte. Os choques com alta tensão são responsáveis pelas mais graves manifestações entre os acidentes com energia elétrica, mas a corrente de ambientes domésticos também pode ser fatal. Os raios são mais temíveis, pois causam PCR com muito mais frequência. Como há diferenças entre as características dos raios e dos choques elétricos, as diferenças em relação ao quadro clínico (lembrando que o apresentado é a situação mais frequente, porém as informações são intercambiáveis) são resumidas no Quadro 2[6,7].

- Pele: queimaduras de 1º a 3º grau podem ocorrer, sendo presentes em 57% dos casos quando a voltagem é

Quadro 2. Diferenças entre raios e choque elétrico

Órgãos e sistemas	Raios	Choque elétrico
Pele	Queimaduras superficiais	Queimaduras até 3º grau e profundas
Cardíaco	PCR, arritmias, alterações de ECG, elevação de enzimas, contusão miocárdica	PCR, arritmias, alterações de ECG, elevação de enzimas, contusão miocárdica
Musculoesquelético	Rabdomiólise, mais raro	Rabdomiólise, fraturas e luxações por tetania
Renal	IRA, NTA	IRA, NTA
Sistema nervoso	Perda de consciência, convulsões, edema cerebral	Perda de consciência e convulsões
Pulmonar	Parada respiratória, contusão, edema pulmonar, hemotórax, pneumotórax	Parada respiratória, tetania dos músculos respiratórios
Metabólico	Raro	Hipercalemia, mioglobinemia, acidose metabólica
Ocular	Dano em córnea e retina	Raro
Ouvido	Trauma de membrana timpânica	Raro
Hematológico	Trombose, CIVD	Trombose, CIVD
TGI	Íleo, perfuração	Raro

baixa e em até 96% dos casos quando a voltagem é alta. Raios comumente causam lesões superficiais, entre as quais há as figuras de Lichtenberg, que somem rapidamente e são patognomônicas de lesão por raios (Figuras 1 e 2).

- Cardiovascular: principal causa de morte. Assistolia e fibrilação ventricular são os ritmos de PCR mais vistos. Até 15% dos pacientes desenvolvem arritmias, sendo a fibrilação ventricular a mais presente, com 60% dos casos em que a corrente passa de uma mão até a outra. Podem gerar bloqueios de ramo ou atrioventricular, alterações de segmento ST, elevação discreta de enzimas cardíacas, contusão cardíaca pelas ondas de choque dos raios e raramente infarto, espasmo coronariano e rotura de miocárdio.
- Musculoesquelético: as áreas com maior lesão térmica são as próximas aos ossos em decorrência do aquecimento gerado pela alta resistência durante a passagem da corrente elétrica. Casos graves podem cursar com osteonecrose. Fraturas por quedas e contrações tetânicas musculares são comuns. Ocorre rabdomiólise por destruição muscular e, em virtude do dano elétrico e térmico em tecidos profundos, pode ocorrer síndrome compartimental.
- Renal: a rabdomiólise e a hipovolemia se somam como causas para insuficiência renal aguda, que pode inclusive evoluir de um padrão pré-renal para necrose tubular aguda.
- Sistema nervoso: pode ocorrer acometimento central e periférico. As manifestações mais comuns são perda de consciência, fraqueza, paralisia, depressão respiratória, disfunção autonômica e distúrbios de memória. Uma forma específica de paralisia transitória é a ceraunoparalisia, que é associada à vasoconstrição periférica e a distúrbios sensoriais em pacientes acometidos por raios. Podem ocorrer alterações pupilares pela desautonomia, inclusive com assimetria. As principais complicações são encefalopatia hipóxica, isquemia, hemorragia e fraturas em coluna pelo trauma associado.
- Outros: os olhos podem sofrer de catarata e hemorragia vítrea, principalmente após raios. Até 80% dos pacientes cursam com rompimento de membrana timpânica, evoluindo com vertigem, zumbido e perda de acuidade auditiva. Dano a órgãos sólidos é incomum. Alças intestinais podem perfurar ou formar fístulas e o paciente pode evoluir com sepse ou abdome agudo.

Figura 1. Figura de Lichtenberg[8].

Tratamento

Em geral, as medidas para a estabilização inicial (ABCD primário e secundário) são as mais importantes. Algumas particularidades do suporte básico (BLS) e avançado de vida (ACLS), além das especificidades inerentes à situação, serão discutidas[10,11]. Pacientes submetidos a cargas > 600 V devem ser admitidos para observação, mesmo se não apresentarem nenhuma lesão aparente.

PCR induzida por raios ou choques elétricos tem implicações específicas no tratamento. O primeiro passo para se atender uma vítima de choque elétrico é certificar-se de que o cenário para atendimento é seguro. Muitas vezes a vítima se encontra em uma tempestade ou em um local onde o risco de ocorrer mais um acidente é muito grande. Deve-se lembrar sempre que é preferível uma única vítima.

Frequentemente, a vítima está segurando a fonte de energia em suas mãos. É preciso certificar-se que não há mais corrente elétrica passando por ela para, assim, poder manipulá-la. Desligue a energia, corte os cabos ou remova a fonte usando materiais isolantes, como madeira.

O paciente deve ter sua coluna cervical imobilizada, lembrando que é uma situação na qual pode haver trauma envolvido no acidente, em muitos casos porque o paciente é lançado à grande distância pela queda ou pela te-

Figura 2. Figura de Lichtenberg[9].

tania gerada pela corrente alternada. A incidência de trauma cervical nesses pacientes geralmente é alta.

Deve-se seguir as recomendações do ACLS para o atendimento da PCR, que é a principal causa de mortalidade nesses pacientes.

A ressuscitação cardiopulmonar (RCP) deve ser precoce, agressiva e persistente. Iniciar a reanimação mesmo que a PCR já esteja aparentemente prolongada, visto que são pacientes geralmente jovens, sem patologias associadas, o que implica melhores prognósticos.

O suporte ventilatório é de extrema importância, pois, nesse grupo de pacientes, o tempo de apneia tem impacto tão grande quanto a assistolia tem na mortalidade. Vale lembrar que são pacientes com trauma ou queimaduras em face e, eventualmente, pode ser necessária a realização de cricotiroidostomia ou traqueostomia de urgência. As vítimas de raios podem ser hiperventiladas quando há edema cerebral com aumento de pressão intracraniana, complicação comumente encontrada.

A maior parte dos pacientes tem a assistolia como ritmo mais encontrado, seguido pela fibrilação ventricular. A reanimação deve ser iniciada imediatamente com compressões cardíacas e uso de desfibrilador, quando indicado.

O transporte deve ser o mais precoce possível e de preferência para um centro onde exista cirurgia do trauma e atendimento especializado em grandes queimaduras.

Após a RCP, deve-se lembrar de que esses pacientes, em decorrência das queimaduras, podem evoluir com choque hipovolêmico. Usar a fórmula de 4 a 7 mL/kg × a porcentagem da área queimada para a reposição de cristaloides. Muitas vezes, a necessidade de fluidos supera a estimada pela fórmula de Parkland. Vítimas de raios dificilmente necessitam de grande volume, porém pode ser útil para evitar lesões renais.

Uma vez estabilizado, o paciente deve ser transferido a uma unidade de terapia intensiva. É preciso buscar ativamente possíveis complicações, como insuficiência renal, síndromes compartimentais, hipercalemia, traumas ortopédicos etc.

Podem ocorrer lesões neurológicas em 30 a 70% das lesões graves e as manifestações incluem paralisias, parestesias, cefaleia e uma síndrome similar à esclerose lateral amiotrófica, além de mielite transversa. A avaliação neurológica é obrigatória nessas situações.

Caso o acidente ocorra com uma gestante, deve-se providenciar imediata avaliação obstétrica. A pele do feto é 200 vezes menos resistente à corrente elétrica, além do fato de o bebê estar envolto em líquido amniótico e o útero gravídico ser mais embebido de sangue, facilitando a condução da corrente, o que explica a mortalidade fetal de 70% nessas condições. A reanimação da mãe deve seguir os protocolos normais já estabelecidos.

Considerações finais

- A mortalidade por acidentes com raios chega a 30%, com morbidade de 70%. A maior parte das vítimas são homens jovens.
- Cerca de 70% dos acidentes com choque elétrico são ocupacionais, em sua maior parte com correntes de baixa voltagem.
- Há três mecanismos de lesão por eletricidade: a própria descarga elétrica, queimaduras por energia térmica e concussão.
- Os fatores que determinam a quantidade do dano são: a quantidade de corrente que passa pelo corpo, a voltagem, a resistência à corrente, o tipo de corrente, o caminho feito pela corrente por meio do corpo e o tempo de contato com a fonte de energia.
- O quadro clínico envolve possível acometimento de praticamente todos os órgãos e sistemas.
- A principal causa de morte nesses casos é a PCR, principalmente em assistolia, vindo, a seguir, a fibrilação ventricular.
- A RCP deve ser precoce, agressiva e persistente, seguindo as recomendações do ACLS para PCR. Vale a pena persistir em uma reanimação mais prolongada nesses casos.
- Outros dois tópicos importantes em relação à RCP são: garantir a via aérea o quanto antes e lembrar que, no caso de queimaduras, a necessidade de volume com infusão de cristaloides é de grande importância.

Referências bibliográficas

1. Paradis NA, Halperian HR, Nowak RM. Cardiac arrest. The science and practice of resuscitation medicine. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1996. p. 641-51.
2. Price TG, Cooper MA. Electrical and lightning injuries. In: Rosen's emergency medicine: concepts and clinical practice, 6. ed. Philadelphia: Elsevier; 2006. p. 2267-78.
3. Cohen R, Moelleken BRW. Disorders due to physical agents. In: Tierney Jr. LM, McPhee SJ, Papadakis MA. Current medical diagnosis and treatment, 45. ed. Philadelphia: McGraw-Hill; 2006. p. 1589-606.
4. ELAT – Grupo de Eletricidade Atmosférica do Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais. Disponível em: <www.cea.inpe.br/webdge/elat/>.
5. Lederer W, Widermann FJ. Eletricity-associated injuries I: outdoor management of current-induced casualties. Resuscitation. 1999;43:69-77.
6. Pinto DS, Clardy PF. Environmental electrical injuries. ©2007 UpToDate®. Disponível em: <www.uptodate.com>. Software 15.1, 2007.
7. Koumbourlis AC. Electrical injuries. Crit Care Med. 2002;30(Suppl.):S424-30.
8. Domart Y, Garet E. Lichtenberg figures due to a lightning strike. N Eng J Med. 2000;343:1536.
9. Vega LA, Garcia JA, Santamariá CT, Porras MC. Clinical picture: an unwanted tattoo. Lancet. 2001;358:1681.
10. Davis C, Engeln A, Johnson EL, McIntosh SE, Zafren K, Islas AA, et al. Wilderness Medical Society guidelines for prevention and treatment of lightining injuries. Wilderness Environ Med. 2014 Dec;25(4 Suppl):S86-95.
11. Oglebees S. Lightning strikes. JEMS. 2014;39(5):44-9.

Rabdomiólise 12

Ranniere de Almeida Lopes
Rodrigo Antonio Brandão Neto
Herlon Saraiva Martins

SUMÁRIO

Introdução

A associação entre rabdomiólise e insuficiência renal aguda foi primeiramente estabelecida em Londres durante a Segunda Guerra Mundial, por Bywaters e Beall, por meio da autópsia de pacientes vítimas dos bombardeios alemães. Desde então, vários casos de rabdomiólise por causas não traumáticas e em vítimas de catástrofes foram descritos[1]. Curiosamente, nos atentados terroristas em Nova York, em 11 de setembro de 2001, houve poucos relatos de insuficiência renal aguda secundária à rabdomiólise, o que refletiu nada mais que a fatalidade do evento.

Rabdomiólise literalmente significa dissolução ou desintegração da musculatura estriada. É uma síndrome caracterizada por necrose muscular com consequente liberação de componentes formadores desse tecido, tendo maior significado clínico a mioglobina[2]. Essa proteína, ao ser filtrada nos glomérulos, pode levar à insuficiência renal aguda em mais de 15% dos casos, representando patologia potencialmente letal.

Os distúrbios hidroeletrolíticos são comuns, podendo ser agravados com a instalação da disfunção renal[3]. Por isso, é importante reconhecer essa condição precocemente, pois o tratamento permite a recuperação completa do doente e a prevenção das complicações. A rabdomiólise é uma patologia com gravidade que varia de elevações de enzimas musculares e distúrbios eletrolíticos completamente assintomáticos com resolução espontânea até casos extremamente graves e ameaçadores à vida.

Dados epidemiológicos

Infelizmente não existem dados disponíveis da incidência de rabdomiólise no Brasil. Nos EUA, cerca de 26 mil casos são descritos por ano; aproximadamente 5 a 15% dos pacientes internados por insuficiência renal aguda (IRA) têm a rabdomiólise como causa[4].

Atualmente, a rabdomiólise é uma causa importante de IRA, sendo responsável por cerca de 5 a 7% dos casos de IRA não traumática, e 25% de todos os casos de necrose tubular aguda. A incidência de IRA em doentes com rabdomiólise está entre menos de 20 até 67%. Essa ampla variação é decorrente do agente etiológico e da falta de critérios bem estabelecidos para diagnóstico de rabdomiólise e IRA.

Estudos avaliando a incidência de IRA com lesões musculares em decorrência de terremotos apresentam taxas que chegam até 65%. Outros trabalhos mostraram que quando o tratamento é adequado e precoce, a incidência da IRA aproxima-se de zero.

Etiologia e fisiopatologia

Lesão muscular, independentemente do mecanismo, leva a uma cascata de eventos que resulta em excesso de passagem de cálcio do espaço extracelular para o intracelular. Esse excesso de íons de cálcio intracelular causa uma interação patológica da actina com a miosina que, em última instância, leva à destruição muscular e à necrose das suas fibras, com liberação de seus conteúdos intracelulares, como mioglobina, CK (antigamente chamada de CPK), aldolase, DHL, AST, ácido úrico, potássio e fósforo.

A mioglobina passa a ser liberada para os tecidos e a corrente sanguínea. Uma vez livre no plasma, ela se liga à haptoglobina, que é rapidamente saturada, e a imensa maioria passa a circular na sua forma dissociada, sendo filtrada pelos glomérulos renais e, associada à hipovolemia e à acidose, pode precipitar e obstruir os túbulos renais. A mioglobina e o ferro do segmento heme também causam um efeito tóxico direto nas células tubulares.

As causas de rabdomiólise são subdivididas em dois grandes grupos (Quadro 1).

■ Trauma ou injúria direta: geralmente tem apresentação dramática, com o doente com membro esmagado evoluindo com mioglobinúria e insuficiência renal de rápida evolução. A síndrome do esmagamento é a manifestação sistêmica de injúria muscular decorrente de trauma ou lesão por isquemia-reperfusão. Dentro desse grupo estão incluídas injúrias causadas por choque elétrico de alta voltagem e grandes queimaduras. Até 10% dos indivíduos que sofrem choque de alta voltagem evoluem com rabdomiólise. As lesões traumáticas estão entre as causas mais comuns de rabdomiólise, sobretudo nos grandes centros, onde os acidentes de trânsito são um grave problema de saúde pública[5].

■ Procedimentos cirúrgicos de grande porte: as grandes cirurgias, sobretudo vasculares e ortopédicas, levam à compressão prolongada da musculatura em decorrência do excessivo tempo cirúrgico, com o paciente imóvel e possível lesão muscular. Nas cirurgias vasculares, o clampeamento de grandes vasos pode causar grave isquemia, podendo evoluir para rabdomiólise[6].

■ Excesso de atividade muscular: relacionada com a intensidade do esforço físico, especialmente após maratonas e em treinamento militar. É importante salientar que IRA não ocorre geralmente em doentes com rabdomiólise secundária a atividade física, exceto quando o doente apresenta concomitantemente depleção de volume ou IRA prévia. A lesão decorre da demanda de energia dos músculos ser maior que a oferta. Essa é uma causa comum de rabdomiólise, sobretudo em indivíduos sem um bom condicionamento físico[7].

■ Defeitos enzimáticos hereditários:

– Doença de McArdle: consiste em deficiência da miofosforilase levando à produção defeituosa de ATP e causando rabdomiólise. O preciso mecanismo de lesão muscular nessa patologia, assim como na maioria das demais, não está totalmente estabelecido.

– Deficiência de carnitina-palmitoil-transferase: defeito na via aeróbica de produção de energia, podendo levar à rabdomiólise[8].

■ Outras causas clínicas:

– Medicações e toxinas[9]:

§ Etanol: consiste na causa mais comum entre as medicações e as toxinas que podem causar rabdomiólise. O etanol inibe o acúmulo de cálcio no retículo sarcoplasmático dos músculos, agride as membranas celulares dos músculos e inibe a bomba Na^+-K^+-ATPase, que mantém a integridade celular. Os efeitos tóxicos são aumentados pelo jejum. A presença, em alguns etilistas, de agitação, hipocalemia, hipofosfatemia, convulsões, *delirium tremens* e coma aumentam a probabilidade de lesão muscular secundária ao álcool etílico.

§ Estatinas: também é uma causa importante de rabdomiólise. Elevações de CK menores que 5 vezes o limite superior do método são consideradas benignas e não necessitam de maiores cuidados. A miopatia significativa é em geral definida por valores de CK maiores que 10 vezes o limite superior do método, embora essa definição varie entre os diversos estudos. Miopatia significativa ocorre em cerca de 0,1% dos doentes em uso de estatinas quando em monoterapia. Complicações miopáticas das estatinas costumam se resolver de forma espontânea após algumas semanas de descontinuação do agente. Entre as estatinas, a pravastatina é a que implica menor risco de miopatia grave.

■ Fibratos: sobretudo se associado às estatinas, a associação é contraindicada no caso de genfibrozila com estatina.

■ Hipóxia muscular: qualquer condição médica que implique períodos prolongados de inconsciência e imobilização pode resultar em injúria muscular em decorrência da compressão isquêmica da musculatura, que pode causar rabdomiólise[10].

Quadro 1. Causas de rabdomiólise

Causas físicas	■ Trauma e compressão: acidentes de carro, desastres, imobilização, esmagamento ■ Oclusão de vasos musculares ou hipoperfusão muscular: trombose, embolia, choque, cirurgias de grande porte, dissecção, hipotermia ■ Atividade muscular excessiva: exercício físico extenuante, convulsões, tétano, *delirium tremens* ■ Extensas queimaduras de 3º grau, insolação ■ Lesão por corrente elétrica ■ Hipertermia: síndrome neuroléptica maligna, hipertermia maligna
Causas não traumáticas	■ Miopatias metabólicas: doença de McArdle, deficiências das enzimas da cadeia respiratória mitocondrial, distrofia muscular de Duchenne, entre outras ■ Medicações e toxinas: álcool, anfetaminas (incluindo o *ecstasy*), cocaína, heroína, LSD, antimaláricos, antifúngicos (azoles), ciclosporina, corticosteroides, estatinas, fibratos, opioides, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, macrolídeos, inibidores de protease (anti-HIV), succinilcolina, vencurônio, fenciclidina, acidentes ofídicos, picadas de insetos ■ Infecções: estafilococo, estreptococo, salmonela, clostrídeo, malária, leptospirose, legionelose, sepse e várias doenças virais (influenza A e B, coxsackie, EBV, HIV e outros) ■ Distúrbios endócrinos: hipotireoidismo, hipertireoidismo, cetoacidose diabética, estado hiperosmolar ■ Distúrbios metabólicos: hipocalemia ou hipofosfatemia. Menos frequentemente hiponatremia, hipernatremia, hipocalcemia e estados hiperosmolares ■ Doenças imunológicas: dermatomiosite, polimiosite

■ Doenças endócrinas: hipotireoidismo, hipertireoidismo, feocromocitoma, cetoacidose diabética. O hormônio tireoidiano é importante na produção de energia, por isso os pacientes com hipotireoidismo costumam apresentar mialgia e discretas elevações de CK. Em casos de exercício intenso, essas doenças podem mais facilmente evoluir com necrose muscular. Nos pacientes com hipertireoidismo, a predisposição parece decorrer do estado de hipermetabolismo. Na cetoacidose, o mecanismo decorre dos distúrbios hidroeletrolíticos[10].

■ Doenças metabólicas: hipocalemia e hipofosfatemia. O potássio é um vasodilatador da microcirculação de tecidos musculares metabolicamente ativos e, em níveis baixos, pode ocasionar isquemia muscular focal. A hipofosfatemia grave pode causar rabdomiólise. Principalmente níveis séricos abaixo de 1 mg/dL de fósforo devem ser corrigidos para evitar tal complicação[10].

■ Alterações de temperatura: hipertermia maligna e síndrome neuroléptica maligna podem causar rabdomiólise. Essas síndromes, com a combinação de febre, hiperatividade muscular e desidratação, são motivos suficientes para que a rabdomiólise ocorra. A hipertermia maligna com o defeito nos canais de cálcio ainda apresenta motivo adicional para que ocorra a necrose muscular[10].

■ Infecções virais e bacterianas: invasão direta ou por geração de toxinas (p. ex., influenza A e B) são as causas mais comuns, seguidas de HIV e coxsackie vírus. A fisiopatologia da agressão muscular por vírus e bactérias ainda são mal estabelecidas. A falência renal em rabdomiólise por infecção bacteriana ocorre em 25 a 100% dos casos. A causa mais frequente é a legionelose[10].

A IRA na mioglobinúria é uma grave complicação que ocorre em 15 a 30% dos casos e está quase sempre associada à hipovolemia e à desidratação. Modelos animais em que grave rabdomiólise é induzida não evoluem com necrose tubular aguda (NTA) quando a volemia e a pressão arterial são mantidas normais. Existem três mecanismos descritos como causa de IRA pela rabdomiólise[11]:

■ Efeito tóxico direto da mioglobina: por meio de sua porção heme, leva à disfunção do epitélio tubular e necrose tubular aguda.

■ Isquemia renal: por causa do desequilíbrio entre mediadores vasoconstritores e vasodilatadores, com efeito final de vasoconstrição (sobretudo pelo efeito *scavenger* de óxido nítrico). A vasoconstrição da arteríola aferente, juntamente com a hipovolemia, por desidratação prévia e por perda de líquido para o terceiro espaço em decorrência da lesão muscular, é importante na fisiopatologia da NTA.

■ Obstrução tubular: a mioglobina pode precipitar e obstruir o fluxo dos túbulos renais por formação de cilindros, com consequente obstrução do fluxo renal. A urina ácida e as proteínas de Tamm-Horsfell facilitam a obstrução.

Quadro clínico

A história clínica costuma indicar alguma das inúmeras etiologias da rabdomiólise. O paciente pode procurar assistência médica com um quadro clínico inespecífico. A mudança da coloração da urina para marrom ou marrom avermelhada muitas vezes é o sinal clínico mais precoce.

Os sintomas podem ser locais, como dores musculares, hipersensibilidade, edema e fraqueza muscular. As dores musculares podem ser difusas ou focais, dependendo da causa de base. Entretanto, mais de 50% dos pacientes com rabdomiólise não apresentam dores ou fraqueza muscular. Alto grau de suspeição é muitas vezes necessário para fazer o diagnóstico.

Deve-se ressaltar que rebaixamento do nível de consciência geralmente impossibilita a realização de história clínica. Sinais de traumas, infecções, hálito etílico, desidratação, hipertermia, sinais de hepatopatia crônica, entre outros, podem fornecer importantes pistas diagnósticas.

O edema muscular pode raramente levar à síndrome compartimental, com exceção nos casos de traumas graves. Sinais físicos característicos só estão presentes em 4 a 15% dos pacientes[1]. A diminuição do volume urinário pode representar a evolução para IRA oligúrica.

O doente pode ainda apresentar sinais e sintomas sistêmicos como febre, náusea, vômito, mal-estar, desidratação e evidência de trauma. Outros sintomas, como agitação psicomotora e confusão, são dependentes dos fatores precipitantes. O quadro clínico clássico é de mialgia e fraqueza muscular, associado à urina escura em decorrência da filtração de mioglobina. A urina pode ter aspecto normal nos casos de IRA ou nas fases finais de resolução[12].

Embora as miopatias por defeitos enzimáticos sejam raras, elas devem ser suspeitadas na ausência de outras causas aparentes, episódios recorrentes após exercícios físicos, casos ainda na infância associados a infecções virais e história familiar de rabdomiólise. Em geral, a biópsia muscular com análise histoquímica é necessária na maioria dos casos para precisar a etiologia.

A evolução clínica para as complicações e principalmente as condições ameaçadoras à vida dependem sobretudo do diagnóstico e do tratamento precoces e adequados. A ocorrência de hipercalemia é comum na necrose muscular, necessitando de tratamento agressivo; nos casos graves, pode causar arritmias ou parada cardíaca. A hipocalcemia ocorre no início do tratamento em decorrência da entrada de cálcio nas células musculares isquêmicas e da precipitação de fosfato de cálcio na musculatura danificada. A hipocalcemia raramente necessita de correção, exceto se o doente apresentar sintomas relacionados, como a tetania. A hiperfosfatemia em decorrência de lesão muscular pode precipitar as complicações da hipocalcemia, a qual pode ocasionar hipercalcemia na fase de recuperação da doença, principalmente quando o cálcio foi reposto.

A síndrome compartimental, presente sobretudo nos pacientes politraumatizados, refere-se às manifestações locais de isquemia neuromuscular por causa do aumento de pressão nos compartimentos osteofasciais, causan-

do edema, dor à extensão passiva, diminuição da sensibilidade e fraqueza ou paralisia da extremidade afetada. As manifestações neurológicas, em especial as sensoriais, costumam ser os sintomas iniciais dessa síndrome. Eles podem ocorrer mesmo em casos com pulso periférico presente no membro afetado.

O retardo diagnóstico e terapêutico dessa condição pode levar a um dano irreversível da musculatura e dos nervos afetados, podendo ser necessária a amputação do membro acometido. O tratamento é uma urgência médica e consiste basicamente na realização da fasciotomia descompressiva, uma vez que a fáscia muscular, por não ser distensível, leva à compressão e à isquemia dos tecidos envoltos. A fasciotomia pode ser indicada quando a pressão do compartimento estiver acima de 30 mmHg. Entretanto, o julgamento clínico é mais importante que a medida isolada da pressão dos compartimentos osteofaciais. Em pacientes hipotensos, níveis menores de pressão do compartimento podem estar associados à completa parada do fluxo na microcirculação da região acometida, podendo ser uma indicação para o procedimento[13].

Pode-se classificar as complicações da rabdomiólise como precoces ou tardias. As complicações tardias ocorrem após 12 a 24 horas. Os distúrbios hidroeletrolíticos são precoces, embora possam ocorrer de forma tardia, principalmente quando ocorre a evolução para IRA em pacientes tratados de modo inadequado. A ocorrência tardia da IRA é responsável pela maior taxa de letalidade. A hiperidratação é a base da prevenção dessa complicação, por melhorar a perfusão renal, diminuir a agressão tubular pela mioglobina e facilitar a eliminação dos cilindros pigmentares tubulares.

Lesão hepática pode ocorrer, mas o mecanismo preciso da agressão não está bem definido. A CIVD é outra grave complicação tardia, podendo ocorrer por volta do 3º ao 5º dia do início do quadro. As infecções graves também costumam ocorrer tardiamente, sendo um dos fatores importantes de mortalidade.

Diagnóstico e exames complementares

O diagnóstico de rabdomiólise baseia-se em um alto grau de suspeição diante do quadro clínico das diversas etiologias citadas. A história clínica é essencial para levantar a suspeita diagnóstica, uma vez que muitas das causas costumam ser evidentes, como traumas, convulsões, choques elétricos, atividade muscular excessiva, acidentes ofídicos e uso de drogas. Os casos endócrinos e metabólicos costumam ser menos evidentes. A maior parte dos achados clínicos é inespecífica e a evolução do doente depende do fator precipitante[14].

Frequentemente, a primeira pista diagnóstica é a mudança de coloração da urina para marrom ou marrom avermelhada. A presença de pigmentos heme na urina é sugestiva do diagnóstico, sobretudo se o exame de urina 1 não mostra hematúria. A porção da ortotoluidina do teste de fita urinária indica a presença de mioglobinúria ou hemoglobinúria. A presença de cilindros granulosos pigmentados é um achado comum.

Quadro 2. Achados clínicos na rabdomiólise

Achados sistêmicos	Achados localizados
Mialgia difusa	Urina marrom ou marrom avermelhada
Adinamia	Oligúria, anúria
Mal-estar	Náuseas
Desidratação	Vômitos
Febre	Edema localizado
Edema generalizado	Dor muscular localizada
Alteração do nível de consciência	Contusões
Fatores relacionados com a etiologia: traumas generalizados, esmagamentos, convulsões, queimaduras extensas, sinais de intoxicação por álcool, cocaína, opioides, anfetaminas, *delirium tremens*, hipotermia, icterícia	Fatores relacionados com a etiologia: traumas localizados, síndrome compartimental, obstruções ou lesões vasculares, sinais de picadas de cobra ou insetos

Em condições normais, os níveis de mioglobina são muito baixos (0 a 0,003 mg/dL). Se mais de 100 g de musculatura esquelética sofrem necrose, ocorre ligação dessa proteína com a haptoglobina que rapidamente torna-se saturada, com consequente liberação da mioglobina no sangue e posterior filtração glomerular e lesão tubular. Os níveis de mioglobina sérica e/ou a presença de mioglobinúria são indicativos de injúria da musculatura esquelética ou cardíaca, e esses níveis guardam correlação com a massa muscular lesada. Contudo, a dosagem da mioglobina no sangue ou na urina não é um método sensível para o diagnóstico de rabdomiólise em decorrência da sua rápida eliminação pelo metabolismo hepático e *clearance* renal (meia-vida sérica de 1 a 3 horas, podendo desaparecer em 6 horas). A sua concentração pode estar normal no momento da admissão do paciente. A mioglobina passa a ser excretada na urina quando a sua concentração sérica excede 1,5 mg/dL, porém só se torna visível quando a sua concentração urinária atinge 100 mg/dL. Clinicamente, a urina apresenta-se avermelhada ou marrom.

O exame de urina por fita é fortemente positivo para sangue; porém, o exame microscópico não detecta a presença de eritrócitos. Deve ficar claro que o teste de ortotoluidina na urina para a detecção de heme não distingue a presença de hemoglobinúria (presente em casos de hemólise) da mioglobinúria, sendo reagente para os dois pigmentos (Figura 1). A centrifugação do sangue com encontro de soro com coloração normal indica que a alteração da urina é por mioglobina, enquanto a coloração marrom ou vermelha indica hemoglobinúria. Dessa forma, pode-se diferenciar clinicamente essas duas situações pela coloração do plasma.

Por outro lado, a ausência de heme na urina não descarta o diagnóstico de rabdomiólise, já que a presença de mioglobinúria depende da concentração sérica de mioglobina, que possui uma meia-vida curta, conforme exposto anteriormente. A dosagem de mioglobina também

pode ser realizada diretamente no soro ou na urina por vários métodos. A presença de cilindros granulosos vermelho-amarelados pode ser observada no sedimento urinário[14]. A fração excretada de sódio pode ser menor que 1%, em contraste com outras formas de NTA.

Tal achado pode refletir obstrução tubular mais do que necrose tubular. Além da toxicidade da mioglobina, o ferro parece exercer um efeito tóxico direto sobre os túbulos renais proximais. Estudos com uso de quelantes de ferro (deferoxamina) parecem ter um efeito benéfico. Mais estudos são necessários para que essa terapêutica seja instituída com base em evidências.

A enzima creatinofosfoquinase (CK) está difusamente presente na musculatura estriada. Quando a célula muscular é lesada, grandes quantidades de CK são liberadas na circulação. Como sua degradação é mais lenta, a concentração permanece elevada por mais tempo e de maneira mais consistente que a mioglobina. O pico de CK ocorre em 24 a 36 horas após a lesão muscular, com redução de cerca de 39% ao dia. Consequentemente, a determinação de CK é melhor que a de mioglobina na avaliação da rabdomiólise. Os níveis séricos normais variam de 45 a 260 UI/L.

A grande maioria dos estudos sobre evolução clínica de pacientes com rabdomiólise determinou como critério de inclusão um nível de CK maior que 1.000 U/L, sendo esse valor considerado o grau de elevação de CK associado à rabdomiólise com manifestações clínicas. No entanto, não existe nenhum limiar absoluto nos níveis de CK com evolução para IRA, mas existe relação direta do risco com o seu grau de elevação. Grande parte dos casos de IRA costuma ocorrer com níveis acima de 10.000 U/L. Os níveis de CK são úteis para guiar a resposta dos pacientes ao tratamento. A elevação de CKMB originada da musculatura esquelética também costuma ocorrer, mas raramente ultrapassa mais que 3 a 5% do valor de CK total na ausência de infarto do miocárdio associado. A CK costuma elevar-se em casos de IRA não associada à rabdomiólise. No entanto, os níveis de elevação são maiores nos casos secundários à rabdomiólise. As enzimas DHL e AST também podem estar elevadas, mas podem desviar a interpretação clínica para um quadro de hepatopatia ou anemia hemolítica, e sua importância diagnóstica é menor que a da CK[15,16].

Quadro 3. Complicações da rabdomiólise

Complicações precoces
- Hipocalcemia
- Hipercalemia
- Hiperfosfatemia
- Parada cardíaca
- Hiperuricemia

Complicações tardias
- Insuficiência renal aguda (IRA) por necrose tubular aguda (NTA)
- Síndrome compartimental
- Coagulação intravascular disseminada
- Neuropatia periférica
- Hipercalcemia
- Hipercalemia
- Infecções graves

Urina escura (vermelha, marrom)
Exame microscópico
Nº de hemácias: aumentado → Hematúria
Nº de hemácias: normal → Fita reagente
Negativo para HEME → Medicações Porfiria
Positivo para HEME → Avaliar a cor do plasma
Vermelho → Hemoglobinúria
Claro → Mioglobinúria

Figura 1. Abordagem do doente com urina escura.

A apresentação de insuficiência renal nesses doentes costuma ser dramática. Sinais precoces e mais facilmente observados de evolução para IRA, como a diminuição do fluxo urinário e densidade urinária acima de 1.025, devem ser continuamente avaliados. A creatinina costuma estar em níveis desproporcionalmente elevados em relação à ureia, em decorrência da sua liberação pela lesão muscular; posteriormente ocorre elevação desproporcional da ureia em consequência do catabolismo das proteínas musculares. Doentes com necrose tubular aguda costumam apresentar aumentos de creatinina entre 0,4 e 1 mg/dL ao dia; elevações acima de 2 mg/dL sugerem o diagnóstico de rabdomiólise, embora possam ocorrer em outros tipos de necrose tubular aguda. A elevação de aminotransferases hepáticas pode ocorrer e causar confusão diagnóstica[17,18].

Infelizmente não há, na literatura, estudos prospectivos conclusivos sobre dados clínicos ou laboratoriais preditores do risco de IRA ou necessidade de terapia de substituição renal nos pacientes com rabdomiólise, com o intuito de identificar pacientes de alto risco que consequentemente necessitam de um suporte terapêutico mais agressivo. A mortalidade entre os pacientes que evoluem com IRA varia de 7 a 80%.

Hipoalbuminemia pode ocorrer por extravasamento de proteínas do plasma, representando fator de péssimo prognóstico. Estudos recentes avaliaram a questão retrospectivamente. Baseado nesses estudos, os principais determinantes de uma evolução clínica desfavorável seriam uma creatinina inicial maior ou igual a 1,5 mg/dL, e um déficit de base inicial menor ou igual a – 4. Pacientes sem nenhum desses fatores raramente desenvolveriam insuficiência renal, e pacientes com a presença de acidose, porém com função renal normal, apresentariam um risco intermediário. Valores extremamente elevados de CK de pico também estariam associados a maior necessidade de suporte dialítico e até maior chance de desenvolvimento de lesão renal persistente. Outros estudos sugerem que os níveis de bicarbonato e de mioglobina urinária predizem pacientes com grande risco de IRA.

Os distúrbios eletrolíticos são comuns e guardam correlação com o grau de lesão muscular. A avaliação laboratorial costuma mostrar hiperpotassemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia, acidose, hipoalbuminemia e hipocalcemia (tardiamente pode ocorrer hipercalcemia).

A hipercalemia ocorre em 20 a 40% dos pacientes e costuma ser decorrente da liberação de potássio dos miócitos lesados, da diminuição da excreção renal e da acidose, com consequente troca de potássio do meio intracelular por íons hidrogênio do extracelular[19].

A hiperfosfatemia resultante da liberação intracelular pode alterar o produto cálcio e fósforo, e o paciente pode apresentar calcificações patológicas.

A hipocalcemia é a anormalidade metabólica mais comum e, em geral, ocorre no início do quadro em decorrência da deposição no tecido lesado e da diminuição do nível de vitamina D. Em geral, esse distúrbio é assintomático e não necessita de tratamento. Entretanto, pode ser muito grave e, quando sintomática, deve ser tratada. Na fase de recuperação, pode ocorrer hipercalcemia de rebote, mais comum quando for realizada a correção da hipocalcemia na fase inicial. O mecanismo mais aceito é devido à liberação de cálcio que estava depositado na musculatura lesada, à elevação dos níveis de vitamina D ativada e ao hiperparatireoidismo secundário[20].

O ácido úrico pode apresentar grandes elevações em decorrência da liberação de purinas no tecido lesado. Já a acidose metabólica com ânion *gap* elevado é frequentemente observada[21] (Figura 2).

O diagnóstico diferencial é muito amplo, uma vez que as manifestações clínicas muitas vezes são inespecíficas. A hemoglobinúria ocorre nos estados hemolíticos. Além dos critérios de diferenciação laboratoriais e clínicos já citados, a elevação de DHL proporcional ao grau de hemólise e a elevação da bilirrubina indireta, ocasionalmente com icterícia, ajudam a fazer o diagnóstico diferencial.

Em casos de hemólise maciça podem ocorrer distúrbios eletrolíticos e IRA, por mecanismos semelhantes aos que ocorrem na rabdomiólise. As hemólises com elevação de bilirrubina podem causar alterações na coloração da urina por eliminação de grandes quantidades de urobilinogênio.

Paciente com mialgia, fraqueza ou edema muscular, urina escura (vide Figura 1), ou fator predisponente para rabdomiólise

CPK < 1.000 U/L → Considerar outras etiologias

CPK > 1.000 U/L → **Rabdomiólise:** Dosagem de sódio, potássio, ureia, creatinina, gasometria, cálcio, fósforo, albumina, ácido úrico, dosagens seriadas de CPK, urina I

Inicie tratamento (Figura 3):

- Avaliar acidose e creatinina inicial
- Avaliar CPK de pico
- Avaliar fósforo e cálcio e possíveis sintomas associados à hipocalcemia
- Avaliar desenvolvimento de síndrome compartimental (principalmente nos doentes politraumatizados)

Figura 2. Abordagem do paciente com suspeita clínica de rabdomiólise.

A hemoglobinúria apresenta teste da fita positivo com análise microscópica da urina com pouca ou nenhuma hemácia. O diagnóstico diferencial pode ser feito com a análise da coloração do plasma. Traumas graves ou renais, tumores do sistema urinário e litíase renal costumam cursar com hematúria. A porfiria intermitente aguda apresenta-se com urina escura nas crises. Doenças hepáticas sempre devem ser afastadas, uma vez que várias enzimas elevadas nas doenças hepáticas ocorrem nas lesões musculares (ALT, AST, DHL).

Quando a rabdomiólise cursa com a complicação de CIVD, os distúrbios de coagulação, sobretudo alargamentos do TP, dificultam ainda mais a diferenciação de lesão hepática da rabdomiólise. A colúria pode ocorrer em ambas as situações. As infecções podem ser causas de rabdomiólise, bem como consequência observada, sobretudo nos estágios finais de rabdomiólise.

A ingestão de alimentos como beterrabas ou de agentes como a rifampicina e fenitoína pode cursar com pigmentúria, devendo entrar no diagnóstico diferencial. O IAM, sobretudo pela gravidade e pela presença de elevação de CKMB, orienta realização de ECG e dosagens de troponinas. A fraqueza muscular generalizada ou localizada levanta hipóteses de inúmeros distúrbios motores e neurológicos.

A história clínica, o exame físico e alguns testes laboratoriais geralmente são suficientes para diagnosticar a

rabdomiólise. É muito importante relatar que várias causas de rabdomiólise podem cursar com alterações que simulam, mas não chegam a apresentar, o quadro que possibilite fechar tal diagnóstico[22].

Um estudo publicado em 2013 com mais de 3.500 pacientes internados com níveis de CPK acima de 5.000 U/L avaliou a necessidade dialítica nesses pacientes. Os níveis séricos de CPK implicaram risco aumentado apenas quando superiores a 40.000 U/L. A etiologia da lesão muscular também tem implicação prognóstica e síndrome compartimental, sepse e pós-parada cardiorrespiratória, enquanto miosite, exercícios e convulsões apresentam risco menor. Esse estudo permitiu criar um escore de risco para predizer lesão renal em pacientes com lesão muscular. O grupo de menor risco tem um escore menor que 5 pontos e risco de morte ou precisar de diálise de apenas 2,3%; já o grupo com escore maior que 10 tem risco de 61,2% de morte ou necessidade de diálise. A Tabela 1 especifica esse escore e sua classificação.

Tratamento

O objetivo primário é a prevenção de fatores que potencializam a IRA, isto é, depleção de volume, obstrução tubular, acidúria e liberação de radicais livres. Outros fatores que aumentam o risco de lesão renal são idade avançada, insuficiência renal prévia e uso de agentes nefrotóxicos[1].

A monitoração de potássio e cálcio deve ser feita várias vezes ao dia. Nos casos de hiperpotassemia e hipocalcemia, deve-se realizar, respectivamente, correção dos níveis de potássio e tratamento apenas nos casos sintomáticos. O sequestro hídrico nos tecidos musculares lesados, principalmente nas lesões por esmagamento, pode chegar a mais de 10 litros[2]. A busca e, se possível, o tratamento da causa de base são outros pontos importantes no manejo desses pacientes.

Tabela 1. Escore de risco para predizer necessidade de diálise em pacientes com lesão muscular

Critério	Pontos
Idade entre 50 e 69 anos	1,5
Idade entre 70 e 79 anos	2,5
Idade igual ou maior a 80 anos	3
Sexo feminino	1
Creatinina entre 1,4 e 2,2 mg/dL	1,5
Creatinina > 2,2 mg/dL	3
Cálcio sérico < 7,5 mg/dL	2
CPK > 40.000 U/L	2
Outra causa que não pós-convulsões, exercício físico, uso de estatina ou miosite	3
Fósforo sérico entre 4,0 e 5,4 mg/dL	1,5
Fósforo sérico > 5,4 mg/dL	3
Bicarbonato < 19 mEq/L	2
Escore < 5: baixo risco; escore entre 6 e 9: risco moderado; escore ≥ 10: alto risco.	

- Hidratação endovenosa vigorosa: conduta imprescindível, essencial e mais importante na prevenção e no tratamento de IRA na rabdomiólise, devendo ser iniciada logo no início do curso da doença para, dessa forma, tentar obter um fluxo urinário constante por meio da administração de fluidos. Geralmente deve-se usar solução salina isotônica. O sequestro de líquidos pelo músculo lesado deve ser prevenido, por resultar em hipovolemia. Um manejo adequado é iniciar a hidratação EV com 1 a 2/L de SF 0,9% por hora até obtenção de débito urinário de 200 a 300 mL/h. A hidratação deve ser mantida, após obter essa diurese em 100-200 mL/hora, até que a urina esteja com coloração clara, os níveis de CPK fiquem abaixo de 5.000 U/L ou caso ocorra hipervolemia sintomática (congestão pulmonar). Os agentes inotrópicos devem ser usados quando tiver indicação clínica. Em pacientes com disfunção cardíaca, o cateter de artéria pulmonar e/ou PVC podem ser usados para facilitar a terapia e evitar complicações[1].
- Alcalinização da urina: recomenda-se manter o pH urinário acima de 6,5. Isso ajuda a prevenir a precipitação de mioglobina nos túbulos, uma vez que essa se deposita mais em meio ácido. Outros efeitos desejados são corrigir a acidose e reduzir o risco de hipercalemia. Deve-se ressaltar que não existe evidência na literatura do benefício da alcalinização da urina. Caso seja realizada, recomenda-se monitorar o cálcio, pois o bicarbonato pode induzir ou piorar as manifestações de hipocalcemia por um efeito direto nas membranas celulares e por aumentar a ligação do cálcio à albumina, diminuindo ainda mais o cálcio ionizado. Manifestações de hipocalcemia grave são tetania, convulsões e arritmias cardíacas. Em pacientes com hipercalemia, o bicarbonato é útil na redução dos seus níveis por aumentar a troca intracelular de potássio por H^+. Caso o pH da urina não se eleve acima de 6,5 em 4 horas ou ocorra hipocalemia ou hipocalcemia sintomática, o bicarbonato deve ser suspenso[4].
- Prescrever 140 mEq de bicarbonato de sódio em 1 litro de soro glicosado ou água destilada (hidrata e alcaliniza ao mesmo tempo).
- Velocidade da hidratação: 1,5 L/h inicialmente até a obtenção de fluxo urinário adequado – considerado no mínimo 200 mL/h e idealmente 300 mL/h.
- *Bolus* de 100 mL de bicarbonato a 8,4%, que contém 100 mEq de bicarbonato de sódio com o intuito de otimizar o pH urinário.
- Manitol: após a obtenção de fluxo urinário adequado, pode ser adicionado manitol ao regime de administração de fluidos, embora não exista nenhum estudo prospectivo controlado validando adequadamente o seu uso. O manitol é um expansor plasmático e vasodilatador da artéria renal, o que leva ao aumento do fluxo sanguíneo e da taxa de filtração glomerular facilitando a diurese e a compensação dos distúrbios hidroeletrolíticos. Por ser um diurético osmótico que ajuda na mobilização de líquidos do compartimento intersticial, diminui o edema muscular, previne a precipitação e, consequen-

temente, a obstrução tubular por mioglobina e funciona como *scavenger* de radicais livres. A efetividade do manitol parece ser maior nas elevações intensas de CPK (acima de 20.000 a 30.000 U/L). Caso a IRA tenha ocorrido, o uso de manitol deve ser evitado, pois a sua infusão pode causar um quadro hiperosmolar que pode agravar ainda mais a lesão muscular. O uso de diuréticos de alça é contraindicado, pois eles não reduzem a taxa de evolução para IRA, podendo inclusive aumentar a chance de tal desfecho, possivelmente por conta da acidificação da urina. A osmolalidade plasmática e o *gap* osmolar devem ser medidos a cada 6 horas; caso o *gap* osmolar eleve-se acima de 55 mOsmol/kg[4], o manitol deve ser suspenso.

Hidratação vigorosa + alcalinização
Tópico mais importante da terapêutica

- Manter um bom débito urinário: 2 mL/kg/hora (cerca de 200 a 300 mL/h)
- Rápida infusão IV (adultos: um *bolus* de 0,5 a 1 litro de SF)
- Manter regime de hiper-hidratação por 48 a 72 horas

- Prescrever 140 mEq de bicarbonato de sódio em 1 L de soro glicosado
- Maior ou menor infusão depende do pH urinário
- *Bolus* de 1 mEq/kg de bicarbonato para manter o pH urinário > 6,5
- Cuidado com os riscos da alcalinização: sobretudo, piorar a hipocalcemia

Após conseguir um adequado débito urinário

Manitol
Manitol a 10%: 15 a 45 mL/hora (cerca de 5 g/hora)

Falha no tratamento clínico

Suporte clínico e tratamento de complicações

Diálise

- Procurar e tratar a causa da rabdomiólise
- Controle periódico dos eletrólitos e função renal
- Tratar a hipercalemia

Figura 3. Tratamento da rabdomiólise.

▪ Manitol a 10%: velocidade de infusão de 15 a 45 mL/h (média de 2 a 5 g/h; máximo de 120 g/dia).

▪ Diálise: indicada no tratamento de doentes que evoluem com insuficiência renal grave, hipercalemia de difícil controle, sobrecarga volêmica ou sintomas de uremia. Nesses casos, hemodiálise ou hemofiltração são as modalidades de escolha. A diálise peritoneal não é adequada nessa condição clínica. O tratamento deve ser agressivo, muitas vezes com hemodiálise realizada diariamente ou hemofiltração contínua. Acredita-se que haja recuperação da função renal na maioria dos doentes[5,11,14]. No entanto, a mortalidade de IRA induzida por rabdomiólise situa-se em torno de 20%.

Considerações finais

▪ Rabdomiólise é uma síndrome caracterizada por necrose muscular com consequente liberação de componentes formadores desse tecido; a mioglobina possui maior significado clínico.

▪ A mioglobina no plasma passa a ser filtrada pelos glomérulos renais que, associada à hipovolemia e à acidose, pode precipitar e obstruir os túbulos renais. A mioglobina e o ferro do segmento heme também causam um efeito tóxico direto nas células tubulares.

▪ A rabdomiólise é uma patologia com gravidade que varia de elevações de enzimas musculares e distúrbios eletrolíticos completamente assintomáticos com resolução espontânea, até casos extremamente graves com altas taxas de mortalidade.

▪ A história clínica costuma indicar alguma das inúmeras etiologias da rabdomiólise.

▪ O quadro clínico é inespecífico e um alto grau de suspeição é necessário. A mudança da coloração da urina para marrom ou marrom avermelhada muitas vezes é o sinal clínico mais precoce. O quadro clínico clássico é de mialgia e fraqueza muscular, associado à urina escura por conta da filtração de mioglobina.

▪ Os sinais e sintomas mais comuns são: dor muscular, hipersensibilidade, edema e fraqueza muscular, febre, náusea, vômito, mal-estar, desidratação, evidência de trauma, agitação psicomotora, confusão, diminuição do volume urinário.

▪ As principais complicações da rabdomiólise são: hipercalemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia hipercalcemia, hipocalcemia, IRA por NTA, síndrome compartimental, infecções graves, CIVD.

▪ A IRA por mioglobinúria é uma grave complicação que ocorre em 15 a 30% dos casos e está quase sempre associada à hipovolemia e à desidratação.

▪ Existem três mecanismos descritos causais para NTA na rabdomiólise: efeito tóxico direto da mioglobina, isquemia renal e obstrução tubular.

▪ A história clínica é essencial para levantar a suspeita diagnóstica, uma vez que muitas das causas costumam ser evidentes, como traumas, convulsões, choques elétricos, atividade muscular excessiva, acidentes ofídicos e uso de drogas.

■ A dosagem da mioglobina no sangue ou na urina não é um método sensível para o diagnóstico de rabdomiólise, em decorrência de sua rápida eliminação pelo metabolismo hepático e *clearance* renal.

■ No exame por fita da urina, a presença de mioglobina, hemoglobina ou eritrócitos mostra-se positiva para sangue. As diferenças para a mioglobinúria são: exame microscópico da urina sem eritrócitos e centrifugação do sangue com encontro de soro com coloração normal (coloração marrom ou vermelha indica hemólise). A dosagem de mioglobina também pode ser realizada diretamente no soro ou na urina por vários métodos.

■ A dosagem de CK é melhor que a de mioglobina na avaliação da rabdomiólise. Geralmente está acima de 1.000 U/L para indicar rabdomiólise. As dosagens seriadas são úteis para avaliação da resposta ao tratamento.

■ O objetivo primário é a prevenção de fatores que potencializam a IRA, isto é, depleção de volume, obstrução tubular, acidúria e liberação de radicais livres. A hidratação endovenosa vigorosa é essencial e imprescindível. Outras medidas são a alcalinização da urina e o uso de manitol. A diálise é reservada para os casos mais graves.

Referências bibliográficas

1. Bontempo LJ. Rhabdomyolysis. In: Rosens emergency medicine, 6. ed. Philadelphia: Elsevier; 2006. p. 1975-84.
2. Miller ML. Clinical manifestations and diagnosis of rhabdomyolysis: 2015 UpToDate®. Disponível em: <www.uptodate.com>. Acesso em: 30 jul. 2015.
3. Counselman FL. Rhabdomyolysis. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS. Emergency medicine: American College of Emergency Physicians, 6. ed. Philadelphia: McGraw-Hill; 2004. p. 1749-52.
4. Slater LS, Mullins RJ. Rhabdomyolysis and myoglobinuric renal failure in trauma and surgical patients: a review. J Am Coll Surg. 1998;6:186.
5. Allison RC, Bedsole L. The other medical causes of rabdomyolysis. Am J Med Sci. 2003;326(2):79-88.
6. Line L, Rust GS. Acute exertional rhabdomyolysis. Am Fam Physician. 1995;52:502.
7. Steele MT. Rhabdomyolysis. In: Harwood-nuss' clinical practice of emergency medicine, 4. ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 584-669.
8. Miller ML. Drug-induced myopathies: ©2007 UpToDate®. Disponível em: <www.uptodate.com>. Software 15.1: 2007.
9. Vaholder R, Sever MS, Erek E, Lameire N. Rhabdomyolysis. J Am Soc Nephrol. 2000;11:1553-61.
10. Fernandez WG, Oliver H, Bruno R, Galea S, Chiang WK. Factors predictive of acute renal failure and need for hemodialysis among ED patients with rhabdomyolysis. Am J Emerg Med. 2005;23:1-7.
11. Sauret JM. Rhabdomyolysis. American Fam Physic. 2002;65(2):1346.
12. Sharp LS, Rozycki GS, Feliciano DV. Rhabdomyolysis and secondary renal failure in critically ill surgical patients. Am J Surg. 2004;188:801-6.
13. Zager RA. Rhabdomyolysis and acute renal failure. Kidney Int. 1996;49:314.
14. Hellmann DB, Stone JH. Rhabdomyolysis. In: McPhee SJ. Current medical diagnosis and treatment, 46. ed. Philadelphia: McGraw-Hill; 2007. p. 863.
15. Sinert R, Kohl L, et al. Exercise induced rhabdomyolysis. Ann Emerg Med. 1994;23:1301-6.
16. Morris JA, Mucha P, Ross SA, et al. Acute postraumatic renal failure: a multicentric perspective. J Trauma. 1991;31:1584-90.
17. Gabow PA, Kaehny WD, Kellener SP. The spectrum of rhabdomyolysis. Medicine. 1982;61:141.
18. Poels PJE, Gabreels FJM. Rhabdomyolysis: a review of the literature. Clin Neurol Neurosurg. 1993;95:175.
19. Ward MH. Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. Arch Intern Med. 1988;148:1553.
20. Oster JR, et al. Metabolic acidosis with extreme elevation of anion gap: case report and literature review. Am L Med Sci. 1999;317:38.
21. Visweswaran P, Guntupalli J. Environmental emergencies: rhabdomyolysis. Crit Care Clin. 1999;15:415.
22. McMahon GM, et al. A risk prediction score for kidney failure or mortality in rhabdomyolysis. JAMA Intern Medicine. 2013;173(19):1821-8.
23. Bosch X, et al. Rhabdomyolisis and acute kidney injury. N Engl J Med. 2009;361:62-72.

13 Atendimento Inicial do Paciente Politraumatizado

Luiz Marcelo Sá Malbouisson
Filipe Matheus Cadamuro
Raphael Augusto Gomes de Oliveira
Marcelo Farah Dell'Aringa
Diogo Garcia

SUMÁRIO

Introdução

O trauma é a principal causa de morte de crianças e adultos jovens no mundo, causando 5 milhões de óbitos anualmente. No Brasil, foram registradas145 mil mortes por causas externas em 2011. Além da alta taxa de mortalidade, os sobreviventes vítimas de trauma frequentemente apresentam incapacidade temporária ou permanente, gerando enorme sofrimento e custos de tratamento elevados.

Ao lado das medidas de prevenção, que esbarram em complexos problemas sociais, o manejo adequado de vítimas de trauma pode mitigar suas consequências nefastas. O atendimento ao politraumatizado é composto por várias etapas, iniciando na pré-hospitalar, passando por abordagens e atendimentos em diversos ambientes do hospital e seguindo para uma fase de reabilitação, muitas vezes longa. Em cada fase do atendimento, são necessários diversos profissionais e a boa comunicação entre eles deve ser organizada por um sistema de trauma bem estruturado que conte com serviços especializados, para que o melhor desfecho seja atingido.

A mortalidade no trauma segue uma distribuição trimodal descrita inicialmente por Trunkey, em 1980. A primeira curva de mortalidade, chamada mortalidade imediata, ocorre na cena do acidente e é responsável por até 50% das mortes relacionadas ao trauma. As causas de mortalidade estão geralmente relacionas com roturas cardíacas, trauma de crânio grave e outras lesões incompatíveis com a vida. A única forma de reduzir esses núme-

ros é pela prevenção. O segundo pico de mortalidade ocorre nas primeiras horas após o incidente e geralmente está relacionado a choque hemorrágico e problemas ventilatórios. O terceiro pico de mortalidade ocorre semanas após o trauma e geralmente está relacionado a sepse. Há um consenso na literatura de que o atendimento inicial ao paciente realizado de forma organizada e padronizada pode reduzir substancialmente a mortalidade precoce e também reduz o risco de complicações tardias, principalmente infecciosas, geralmente relacionadas à mortalidade tardia.

Avaliação inicial ao paciente traumatizado

A sistematização de atendimento ao paciente mais amplamente utilizada é a preconizada pelo Colégio Americano de Cirurgiões – suporte de vida avançado ao trauma (ATLS), criada em 1980.

Os princípios da sistematização incluem promover uma avaliação rápida e precisa, uma reanimação e estabilização segundo prioridades, determinando as necessidades e os recursos disponíveis e providenciando a transferência para tratamento definitivo, assim garantindo o melhor atendimento possível. Segundo o ATLS, a avaliação inicial ao traumatizado é dividida em:

- Exame primário.
  - ABCDE.
  - Medidas auxiliares ao exame primário.
  - Exame secundário.
  - Exame físico detalhado.
  - História ampla.
  - Medidas auxiliares ao exame secundário.
- Transferência ou tratamento definitivo.

Exame primário

Os pacientes são avaliados e as prioridades de atendimento são estabelecidas com base nos sinais vitais e nos mecanismos do trauma. Os sinais vitais do paciente devem ser avaliados de forma rápida e eficiente. Este processo constitui o ABCDE de atendimento ao trauma que identifica as condições de risco à vida por prioridade de atendimento na seguinte sequência:

a. Via aérea com proteção da coluna cervical.
b. Respiração e ventilação.
c. Circulação com controle da hemorragia.
d. Déficit neurológico.
e. Exposição do paciente com controle do ambiente.

Via aérea com proteção da coluna cervical

Todos pacientes traumatizados devem ser prontamente avaliados para possibilidade de obstrução da via aérea pérvia, logo após a chegada ao hospital. Se o paciente está falando normalmente não há, no momento, obstrução, no entanto a avaliação deve ser repetida durante o restante do exame ou se o paciente apresentar qualquer tipo de alteração de sinais vitais. Nos casos em que o paciente apresente algum sinal de obstrução, a via aérea deve ser avaliada sempre mantendo a proteção da coluna cervical. A cabeça e o pescoço do paciente não podem ser estendidos ou fletidos para que se possa conseguir acessar a via aérea. Se for necessário retirar os dispositivos de imobilização cervical, um membro da equipe de atendimento deve ficar responsável por manter manualmente a posição neutra da coluna.

Durante a avaliação da via aérea é necessário inicialmente observar a presença de corpo estranho, realizar aspiração quando necessário e optar por obter uma via aérea definitiva ou não. As indicações de via aérea definitiva no trauma podem ser divididas em duas categorias: para proteção da via aérea ou para manutenção da ventilação (Quadro 1).

Respiração e ventilação

A via aérea pérvia não assegura uma ventilação adequada. Para tanto, deve-se ter a função adequado dos pulmões, da parede torácica e do diafragma. Nessa fase do atendimento, deve-se realizar a avaliação da respiração e da ventilação do paciente traumatizado. O exame clínico torácico é realizado da seguinte forma:

- Inspeção do tórax: avaliar a frequência respiratória, expansibilidade e sinais de lesões (hematomas, ferimentos).
- Palpação: avaliar crepitações e enfisema de subcutâneo.
- Ausculta pulmonar.
- Percussão torácica.

Lesões graves e que colocam rapidamente a vida do paciente em risco incluem o pneumotórax hipertensivo, hemotórax maciço, pneumotórax aberto e o tórax instável. Essas alterações devem ser prontamente corrigidas durante o exame primário. Na maioria dos casos, podem ser tratadas incialmente por medidas simples como toracocentese e drenagem de tórax.

Quadro 1. Indicações de via aérea definitiva no trauma

Para proteção da via aérea
Fraturas graves de face
Risco de obstrução progressiva (hematoma cervical/queimadura de via aérea)
Trauma de laringe ou traqueia
Estridor
Risco de aspiração (sangramento ou conteúdo gástrico)
Rebaixamento de nível de consciência (escala de coma de Glasgow ≤ 8)
Para manutenção da ventilação
Esforço respiratório
Taquipneia
Hipóxia
Hipercarbia
Cianose
Perda de sangue maciça com necessidade de reposição de volume
Necessidade de hiperventilação no TCE
Apneia

Circulação e controle da hemorragia

A principal causa de choque no paciente traumatizado é o sangramento. O paciente deve ser avaliado para constatra a presença de sinais de choque como taquicardia, taquipneia e hipotensão. Na presença de sinais choque deve-se: realizar a reposição volêmica e controlar o sangramento.

A reposição volêmica deve ser feita com cristaloides aquecidos para o controle de hipotermia. Deve-se evitar o uso de coloides. A expansão inicial com 1.000 mL é atualmente a preconizada pelo ATLS, evitando-se expansões vigorosas que possam acrescentar efeitos deletérios de sobrecarga volêmica. Os pacientes sob risco ou em choque hemorrágico se beneficiam da estratégia de controle de danos (*damage control approach*), com manutenção de hipotensão arterial permissiva (pressão arterial média de 50 a 60 mmHg), para evitar o rompimento de coágulos de retenção e perpetuação do sangramento. Após o controle do sangramento, o paciente deve ser submetido à otimização hemodinâmica com as metas habitualmente estabelecidas para os demais pacientes críticos. Deve-se estar atento para ao fato de que os pacientes com suspeita de traumatismo cranioencefálico não são candidatos à estratégia de hipotensão permissiva, pelo potencial e grave risco de lesão cerebral secundária.

O controle de sangramentos externos é realizado, inicialmente, por compressão direta e, se necessário, por tratamento cirúrgico. Os principais focos de sangramento interno são o tórax, o abdome, a pelve e as fraturas de ossos longos. A causa da hemorragia deve ser identificada pelo exame físico e de imagem auxiliares ao exame primário. O tratamento dessas lesões inclui a drenagem de tórax, a imobilização pélvica, a fixação de fraturas e os procedimentos cirúrgicos.

Déficit neurológico

No exame primário, são realizadas uma rápida avaliação do quadro neurológico do paciente, baseada na escala de coma de Glasgow (ECG), e uma análise do tamanho e da reatividade pupilar além de sinais de lateralização. Na presença de alteração no nível de consciência, deve ser realizada uma reavaliação do ABCD do paciente a fim de excluir problemas ventilatórios ou circulatórios como causa relacionada. Na presença de lesão cerebral, deve-se manter a oxigenação adequada e evitar a hipotensão para prevenir maiores danos ao tecido cerebral.

Exposição com controle do ambiente

Ao final do exame primário, o paciente deve ser completamente despido para avaliação da presença de outras lesões. O dorso do paciente também deve ser avaliado com movimentação em bloco e proteção de toda a coluna durante o exame. Após o exame, é preciso cobrir o paciente e tomar todas as medidas para evitar a hipotermia.

Medidas auxiliares ao exame primário

Sondagem vesical

O débito urinário é o melhor indicador de perfusão tecidual na fase inicial de atendimento do paciente politraumatizado. Portanto, todo paciente traumatizado com choque hemodinâmico deve ter seu débito urinário monitorizado de alguma forma. A sondagem vesical é a forma de monitorizar a diurese do paciente. No entanto, a sondagem está contraindicada em pacientes com suspeita de lesão de uretra.

São sinais sugestivos de lesão uretral: uretrorragia, hematoma perineal, próstata elevada ou móvel ao toque retal. Na presença desses achados, não se deve realizar a sondagem até a avaliação de um especialista.

Exames de imagem

Durante o exame primário e a fase de reanimação somente deverão ser realizadas radiografias e ultrassonografia para identificação de líquido livre na cavidade abdominal e avaliação de líquido no pericárdio (FAST) na sala de emergência. Todos os exames que necessitem de transporte precisam ser cuidadosamente avaliados e não devem atrapalhar a reanimação do paciente. A radiografia de tórax em AP pode identificar lesões torácicas com risco à vida e a de pelve, também em AP, pode identificar fraturas do anel pélvico que são importantes causas de sangramento. O resultado positivo do FAST, tanto no abdome quanto no pericárdio, pode ser indicativo de cirurgia para controle da hemorragia. Todos os outros exames devem ser realizados após a estabilização do paciente ou após o exame secundário.

Exame secundário

O exame secundário somente deve ser realizado após o término do exame primário e a normalização dos sinais vitais do paciente. A função dessa avaliação é diagnosticar lesões que passaram despercebidas durante o exame primário. Essas lesões, apesar de não causarem risco à vida imediato podem ser responsáveis por complicações tardias e sequelas. O exame secundário do paciente traumatizado é dividido em três partes:

1. História AMPLA.
2. Exame detalhado da cabeça aos pés.
3. Exame neurológico completo.

A história deve ser obtida com o próprio paciente ou com seu familiar, em caso de alteração de consciência, ou em última hipótese com a equipe do atendimento pré-hospitalar. A regra mnemônica AMPLA estão os dados importantes a serem investigados:

- A: alergias.
- M: medicações de uso habitual.
- P: passado médico e prenhez.
- L: líquidos ingeridos e última alimentação.
- A: ambiente e mecanismo de trauma.

O exame secundário é uma avaliação detalhada da cabeça aos pés. O objetivo é identificar lesões leves ou moderadas não visualizadas no exame primário. O local em que é realizado o exame secundário pode variar de acordo com o quadro do paciente. Em um paciente incialmente estável, o exame pode ser realizado na sala de emergência logo após o exame primário. No entanto, no paciente que está hemodinamicamente instável, o exame secundário só poderá ser realizado na unidade de terapia intensiva (UTI). Portanto, todo profissional médico envolvido no atendimento ao traumatizado deve saber realizar o exame secundário, conforme descrito a seguir.

Cabeça

Avaliar a cabeça inteira, incluindo a face, palpando o couro cabeludo e procurando por fraturas, lacerações e contusões. Verificar acuidade visual, tamanho e reação pupilar e alterações oculares. Avaliar o nariz à procura de sangramento, fístula liquórica e hematoma do septo nasal. Realizar otoscopia para descartar sangramento, fistulas liquóricas e hemotímpano.

Pescoço

Abrir o colar cervical, mantendo a cabeça em posição neutra, e avaliar a presença de hematomas, lacerações e outras lesões. Palpar o pescoço, pesquisando a presença de enfisema de subcutâneo, fraturas de laringe e pulsos carotídeos. Realizar ausculta das carótidas à procura de sopros e sinais de lesão vascular. Examinar a coluna cervical.

Tórax

Avaliar a expansibilidade anteroposterior e a presença de contusões ou hematomas. Palpar o tórax à procura de enfisema de subcutâneo e fraturas de costelas. Realizar ausculta torácica e cardíaca comparando um hemitórax ao outro. Se a drenagem de tórax foi realizada durante o exame primário, avaliar o funcionamento e o débito do dreno.

Abdome

A lesão abdominal não diagnosticada é a principal causa de morte evitável no paciente traumatizado. O exame abdominal inicialmente normal não exclui a presença de lesão, principalmente de alças de delgado e pâncreas. Por esse motivo, todo paciente com trauma abdominal deve ser reavaliado durante a realização do exame secundário. Em casos de alteração de nível neurológico, como pacientes com trauma de crânio ou intoxicados e pacientes com lesões de medula e déficit neurológico, deve-se solicitar exames complementares para melhorar a investigação do trauma abdominal.

Períneo, reto e vagina

O exame perineal deve ser realizado à procura de hematomas e lacerações. O exame de toque retal deve ser realizado, caso não tenha sido realizado durante o exame primário. O exame vaginal também é obrigatório em pacientes com mecanismo de trauma de alta energia para pesquisa de lacerações, espículas ósseas e sangramento.

Sistema musculoesquelético

Os membros inferiores e superiores devem ser cuidadosamente avaliados para verificar a presença de fraturas, contusões e lacerações, com atenção especial aos pequenos ossos, como de mãos e pés. Deve-se palpar os pulsos periféricos comparado os membros. Lesões ligamentares e de partes moles podem ser de difícil diagnóstico no paciente inconsciente, portanto deve-se repetir a avaliação de acordo com o quadro clínico de cada um.

Exame neurológico

Realizar uma reavaliação da ECG, verificando o tamanho e a reatividade das pupilas. Além disso, deve ser realizado um exame neurológico completo, avaliando motricidade, sensibilidade e reflexos.

Medidas auxiliares ao exame secundário

Após o término do exame secundário, e se o paciente continuar com os parâmetros vitais normais, pode-se realizar qualquer tipo de investigação diagnóstica que seja necessária.

Transferência para tratamento definitivo

A necessidade de transferência para o tratamento definitivo deve ser avaliada desde o exame primário. As considerações devem envolver os recursos disponíveis e as necessidades do paciente. Para todos os casos em que as necessidades do doente superarem os recursos disponíveis a transferência é indicada. Não devem ser realizados exames desnecessários que possam atrasar a transferência para o tratamento definitivo. Se o hospital possui todos os recursos necessários, o paciente pode ser encaminhado para a UTI.

Manejo específico do traumatizado grave na unidade de terapia intensiva

Traumatismo cranioencefálico

O traumatismo cranioencefálico (TCE) é um grave problema de saúde pública, com altas taxas de morbimortalidade. No Brasil, estima-se que a incidência anual do TCE seja de 26 a 45 casos/100 mil habitantes. Todos os pacientes com TCE devem ser estratificados quanto à gravidade na avaliação inicial conforme a ECG. Os pacientes com TCE moderado a grave (ECG ≤ 12) devem ser submetidos à realização de tomografia computadorizada (TC) de crânio sem contraste durante a avaliação secundária e admitidos em UTI para vigilância neurológica. Caso exista alguma anormalidade evidenciada na

TC de crânio, deve ser solicitada uma avaliação da neurocirurgia.

Manejo do TCE com hipertensão intracraniana

Os princípios gerais que norteiam os cuidados neurointensivos baseiam-se na prevenção de lesões cerebrais secundárias. Dessa forma, deve-se atentar durante todo o manejo para:

- Manter cabeceira elevada 30º a 45º e posicionar o pescoço em posição neutra.
- Evitar hipotensão (PAS < 90 mmHg) e hipóxia (SpO_2 < 90%).
- Evitar o uso de fluidos hipotônicos.
- Controle rigoroso do sódio sérico. Evitar hiponatremia.
- Controle rigoroso da glicemia.
- Evitar hipertemia. Pode-se usar antipiréticos e medidas de resfriamento ativo, se necessário.
- Manter normocapnia ($PaCO_2$ 35 a 45 mmHg). Evitar hiperventilação profilática.
- Sedoanalgesia adequada.
- Pode-se utilizar anticonvulsivantes profiláticos (fenitoína) durante os primeiros 7 dias, com o objetivo de prevenir crises convulsivas pós-traumáticas precoces em pacientes de alto risco (presença de contusão cortical cerebral, hematomas intracranianos, ferimentos penetrantes de crânio e fraturas cranianas com afundamento).

Segundo diretrizes da Brain Trauma Foundation (BTF), os pacientes com TCE grave (ECG ≤ a 8) com TC de crânio inicial com alterações intracranianas (inchaço, hematomas, contusões) devem ser monitorados com cateter de aferição de pressão intracraniana (PIC). Durante o manejo, deve-se manter a pressão de perfusão cerebral (PPC) definida pela diferença entre a pressão arterial média e a PIC, entre 50 e 70 mmHg, com utilização de vasopressores, se necessário.

Caso a PIC se mantenha acima de 20 mmHg por mais de 10 minutos ou esteja associada à piora neurológica (piora da ECG basal, alterações de pupila, posturas patológicas, novos déficits motores-sensitivos e alterações no padrão respiratório) deve-se iniciar as medidas para o controle de hipertensão intracraniana (uma vez excluída a presença de lesões intracranianas com efeito de massa):

- Drenagem parcimoniosa de liquor cefalorraquidiano (caso haja dispositivo de drenagem ventricular externa).
- Hiperventilação (manter $PaCO_2$ entre 30 a 35 mmHg) por curtos períodos.
- 'erapia osmótoca com manitol. Pode-se utilizar NaCl 20% como alternativa, com monitorização da osmolaridade e sódio séricos (manter Osm < 320 mOsm/L e Na < 160 mEq/L).

Em casos de HIC refratárias às medidas citadas, pode-se induzir o coma barbitúrico (com monitorização contínua do eletroencefalograma evidenciando-se padrão de surto-supressão) e hipotermia terapêutica (temperatura cerebral entre 32 e 34 °C). Em casos refratários a todas as medidas clínicas, pode-se discutir a indicação de craniectomia descompressiva.

Recentemente, há uma discussão crescente sobre o real impacto da monitoração de PIC em desfechos clínicos robustos em pacientes com TCE grave. A atual compreensão da fisiopatologia dessa entidade leva ao entendimento de que provavelmente se faça necessário a utilização de mais ferramentas para a adequada monitoração, como a multimodal, com o uso de cateteres de oximetria tissular, microdiálise cerebral (análise dos níveis de glicerol, lactato e piruvato), fluxo sanguíneo cerebral regional, somados à monitoração da PIC. Assim, as intervenções sobre a PIC passariam a ser individualizadas, a partir de evidências de lesão neuronal e isquemia associadas a quadros de HIC.

Trauma raquimedular

O trauma raquimedular (TRM) pode cursar com sequelas motoras e sensitivas permanentes que causam limitação de funcionalidade. Na fase inicial, pode haver alterações sistêmicas que, se não forem corretamente identificadas e tratadas, podem levar à morte ou aumentar a morbidade da condição.

Com frequência, lesões da coluna ocorrem concomitantemente a outros traumas, em especial ao TCE. Dados mostram que 5% dos TCE apresentam lesões de coluna e 25% dos pacientes com TRM têm TCE. A presença de outras lesões na coluna não é rara, 10% dos pacientes com trauma cervical apresentam lesões em outro ponto da coluna vertebral. Lesões da coluna cervical também costumam estar associadas à lesão de vasos do pescoço e o estudo feito/realizado com exame de imagem apropriado deve ser ponderado dependendo da lesão e mecanismo de trauma. O segmento cervical é o mais suscetível da coluna vertebral a lesões traumáticas.

Dessa forma, todo paciente vítima de trauma deve ser devidamente imobilizado até que se excluam as lesões da coluna vertebral. Para isso, é recomendado o uso de colar cervical e o transporte deve ser feito em prancha rígida, com meios que impeçam a rotação do pescoço. Mesmo para procedimentos como a intubação, a movimentação do pescoço deve ser evitada até que as lesões da coluna sejam afastadas/eliminadas. Apesar da segurança trazida por estes dispositivos, a manutenção prolongada pode ser mórbida. A prancha rígida pode levar à formação de úlceras por compressão em 2 horas. O colar cervical é desconfortável para pacientes acordados, dificulta a manipulação da via aérea, pode prejudicar o retorno venoso contribuindo para aumento da PIC, dificulta o cuidado na UTI, além de limitar o atendimento fisioterápico e a mobilização do paciente.

No paciente orientado, sem déficits neurológicos, sem outras lesões que o distraiam da avaliação e sem sinais de intoxicação ou de consumo de álcool, o colar pode ser retirado sem exame de imagem, desde que não haja dor à palpação e movimentação ativa cervical em exame clínico realizado por um médico devidamente treinado.

No paciente com dor cervical, mesmo com radiografia ou TC cervical normais, o colar deve ser mantido até a avaliação do especialista.

A retirada do colar no paciente com alteração do nível de consciência, seja por trauma, intoxicação, seja por necessidade de sedação, é bastante debatida na literatura médica. Após uma revisão sistemática recente da literatura, a Eastern Association for the Surgery of Trauma (EAST) sugere-se que o colar cervical seja retirado após TC cervical de alta qualidade que não apresente alterações relacionadas ao trauma, a despeito do risco de lesões passarem despercebidas. Em nosso serviço, o colar é retirado após TC cervical sem alterações e avaliação do caso em conjunto com a equipe da neurocirurgia. O ATLS sugere o uso de radiografia cervical em três incidências (AP, perfil e transoral para visualização do processo odontoide) em situações em que a TC não esteja disponível. O exame deve ter qualidade certificada, todas as vértebras cervicais devem ser visualizadas e o avaliador deve ter experiência, além de estar ciente das limitações desse método e possíveis consequências deletérias da retirada do colar na presença de lesões instáveis da coluna não diagnosticadas.

A avaliação da coluna torácica e lombar segue os mesmos princípios da cervical. De acordo com o ATLS, radiografias em duas incidências avaliadas por equipe experiente podem ser usadas, porém, a EAST sugere o uso de TC quando houver alteração do estado mental. Na presença de déficit neurológico compatível com lesão medular, o especialista deve ser informado imediatamente. Não é indicado manter o paciente na prancha rígida por tempo prolongado, porém continua-se com a movimentação em bloco até que lesões da coluna sejam afastadas.

Nos casos de trauma perfurantes, mais comumente causados por armas de fogo ou armas brancas, é importante avaliar a trajetória do projétil ou objeto e a possibilidade da coluna ter sido atingida.

Choque neurogênico

Ocorre principalmente nas lesões medulares cervicais ou torácicas altas, por perda de estímulo simpático, levando à vasodilatação e perda da aferência simpática ao coração. Pode ser difícil de diferenciar do choque hemorrágico no atendimento inicial. O paciente apresenta-se hipotenso e bradicárdico ou sem a taquicardia reflexa esperada nas condições de hipovolemia, diferente das situações de hemorragia. Não costuma haver boa resposta à expansão volêmica e drogas vasopressoras e cronotrópicas são frequentemente necessárias.

Alterações cardiológicas podem permanecer nas primeiras semanas após o trauma. As apresentações são variadas, podendo haver bradiarritmias ou taquiarritmias, episódios de hipotensão e mesmo hipertensão. Por vezes, é necessário o uso de drogas vasoativas e cronotrópicas por tempo prolongado e, eventualmente, está indicado o uso de marca-passo.

Alterações autonômicas podem permanecer indefinidamente, sobretudo nos traumas acima de T6, com o quadro de hipertensão e bradicardia reflexa desencadeada por estímulos variados.

Pode ocorrer ausência de tônus muscular e reflexos que ocorrem após um trauma à medula, mesmo sem lesão completa. Costuma haver reversão em tempo variável e não é possível acessar clinicamente o nível da lesão durante o choque neurogênico.

Manejo inicial do TRM

- Manter o uso do colar cervical até que as lesões sejam afastadas, não retirá-lo caso haja dúvida.
- TC e radiografia não afastam lesões da coluna na presença de dor ou clínica compatível, neste caso, o especialista deve ser consultado e considerar a realização de uma ressonância magnética.
- Em pacientes orientados, que não estejam intoxicados e não ingeriram/consumiram alcool, o colar pode ser retirado por um médico treinado após o exame físico sem a necessidades de exames de imagem.
- Jamais movimentar a coluna cervical do paciente. Na avaliação, a movimentação é realizada pelo paciente (movimentação ativa), que pode interrompê-la imediatamente caso haja dor.
- Se houver nível neurológico sensitivo ou motor, sugerindo lesão medular, o médico especialista (ortopedista ou neurocirurgião) deve ser informado imediatamente.
- O paciente não deve permanecer na prancha rígida por tempo prolongado – mesmo que se mantenha movimentação em bloco e que a prancha seja recolocada para transporte novamente após a retirada.
- A profilaxia de TVP deve ser iniciada o mais brevemente possível, após o risco potencial de sangramento ser afastado.
- Vigilância hemodinâmica é imperativa, principalmente em lesões altas. Podem ser necessárias drogas vasopressoras e cronotrópicas.
- Não existe tratamento medicamentoso bem estabelecido atualmente para lesões medulares.
- Na presença de lesão da coluna vertebral, os demais segmentos devem ser avaliados.

Trauma torácico

Por trauma torácico subentende-se qualquer lesão física em gradeado costal, coração, grandes vasos ou pulmões. Casuísticas nacionais e de grandes centros de trauma mostram que entre 20 e 28,5% dos pacientes politraumatizados apresentam algum tipo de trauma torácico. Em nossa instituição, esse número é de 23,9%. A gravidade é bastante variável, geralmente depende do mecanismo de trauma e da presença ou não de outras lesões associadas. Em centros especializados, a mortalidade destes pacientes varia entre 20 e 25%.

O trauma torácico pode ser dividido em contuso e penetrante. Entre os traumas penetrantes, 15 a 30% requerem intervenção cirúrgica, já entre os contusos, esse

número é inferior a 10%. Independentemente do tipo de lesão, o paciente vítima de trauma torácico internado em UTI apresenta algumas características particulares e está sujeito a uma cascata de eventos que pode levar a complicações graves gerando aumento importante de morbimortalidade. Para o manejo adequado desses pacientes, o conhecimento desse processo fisiopatológico é de fundamental importância.

A caixa torácica é uma estrutura que depende de integridade para um funcionamento adequado, está em constante movimentação por conta dos movimentos respiratórios e é ricamente inervada (cada arco costal é acompanhado inferiormente pelo respectivo feixe vasculonervoso). As lesões torácicas, decorrentes do trauma do qual o paciente foi vítima ou do tratamento ao qual foi submetido (drenagem torácica, toracoscopia, toracotomia etc.), podem levar à disfunção mecânica da caixa torácica com comprometimento grave da mecânica respiratória, além de ser uma causa importante de dor. Aqui a dor não resulta apenas do trauma em si, mas também da lesão em local que está em constante movimentação. A não expansão pulmonar, seja por analgesia insuficiente ou por não recrutamento pulmonar adequado, aumenta a chance de que esses pacientes desenvolvam atelectasias pulmonares, que, por sua vez, estão associadas à retenção de secreções e ao maior risco de infecções pulmonares (especialmente na população acima de 65 anos de idade) e suas complicações. Portanto, independentemente da lesão traumática inicial e do tratamento ao qual o paciente foi submetido, a equipe multidisciplinar da UTI deve ter como objetivo comum a esses pacientes a analgesia adequada e a mobilização precoce, especialmente em relação a exercícios de expansão pulmonar.

Em relação à analgesia destes pacientes, existe grande número de trabalhos na literatura com relatos de vias e formas de administração diferentes, todas com resultados satisfatórios. Algumas metanálises sobre o assunto mostram superioridade da analgesia por cateter peridural controlado pelo paciente. No ambiente de UTI, a melhor forma de analgesia dependerá da condição global do paciente. Pacientes sem disfunção neurológica (estando ou não em ventilação mecânica), capazes (cognitiva e fisicamente) de operar dispositivos de disparo de medicações e sem contraindicações, são candidatos a modalidades de PCA (sigla em inglês para analgesia controlada pelo paciente), seja por via endovenosa (EV) ou peridural. Já pacientes com disfunção neurológica e que não se comunicam de forma efetiva não são candidatos a essa forma de analgesia. Nestes casos, podem ser utilizados opioides, por via EV, ou outras modalidades como bloqueios de nervos intercostais ou *patch* de lidocaína a 5%, aplicado no local da lesão. A meta de analgesia é permitir que o paciente prenda o ar em inspiração profunda sem dor, impedindo, portanto que haja restrição à expansão pulmonar. Em pacientes cuja avaliação objetiva da analgesia estiver impossibilitada, pode-se tentar guiar a terapêutica por sinais vitais (PA, frequência cardíaca) ou por outros sinais que possam indicar dor (fácies de desconforto, sudorese, agitação etc.).

Uma parcela considerável das vítimas de trauma torácico internados em UTI apresenta comprometimento importante da função respiratória, boa parte desse grupo possui contusões pulmonares associadas a outras lesões. Contusões pulmonares resultam tanto do impacto direto como da desaceleração súbita sobre os pulmões. É desencadeada uma resposta inflamatória nas regiões afetadas, com aumento da permeabilidade da membrana alvéolo capilar e extravasamento de fluídos e proteínas para dentro do parênquima pulmonar. Ocorre alteração da função do surfactante e redução da superfície de troca, com surgimento de áreas de *shunt*, levando a prejuízo ventilatório e hipoxemia. Em um contexto de trauma grave com resposta inflamatória sistêmica, ressuscitação volêmica com grandes quantidades de fluídos e transfusão de hemoderivados em grande quantidade, a lesão pulmonar pode ser exacerbada, levando a apresentações graves como na forma de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Além do mecanismo inflamatório da lesão pulmonar traumática, é importante conhecer sua evolução natural: o ápice da lesão inflamatória se dá por volta de 72 horas após o trauma.

Dessa forma, o manejo de pacientes com trauma torácico e insuficiência respiratória, além de contemplar analgesia adequada e medidas para garantir a expansão pulmonar, deve seguir também as seguintes estratégias.

Como já é bem estabelecido na literatura, lesões pulmonares inflamatórias têm melhor desfecho quando são utilizadas estratégias restritivas de administração de fluídos; portanto, estratégias que visem a balanços hídricos negativos, especialmente até o quinto dia pós-trauma, são benéficas. Para tal, pode-se utilizar de diuréticos (os mais utilizados são os de alça), seja em doses EV intermitentes, seja em infusão EV contínua; restringir a quantidade de fluídos administrada; ou utilizar terapia de substituição renal (nesse contexto, é bastante comum o uso de métodos contínuos, como a hemofiltração ou a hemodiafiltração).

Outro ponto importante no manejo desses pacientes é a utilização de ventilação com pressão positiva, de forma invasiva ou não. A ventilação com pressão positiva auxilia no recrutamento das áreas dependentes do pulmão com lesões inflamatórias. Assim, há aumento da área de troca com redução no *shunt* e melhora na ventilação e na oxigenação do paciente. Na literatura, não há consenso em relação a melhor maneira de ventilar o paciente com trauma de tórax e comprometimento respiratório grave. Boa parte dos trabalhos recomendam estratégias de ventilação utilizadas em pacientes com SDRA. Portanto, são recomendadas modalidades de ventilação não invasiva.

No caso de falência ou contraindicação à ventilação não invasiva, não se deve hesitar em colocar o paciente em ventilação mecânica invasiva. Nesses casos, é indicado utilizar estratégias de ventilação protetora, com volumes correntes baixos (6 mL/kg de peso ideal) e evitar pressões de platô elevadas (acima de 30 cm de água) procurando titular a melhor pressão expiratória ao final da expiração (PEEP) para o paciente. Dentro dessa estratégia, tolera-se algum grau de hipercapnia, evitando que o pH fique inferior a 7,10 e a acidose respiratória não traga reper-

cussões hemodinâmicas comprometedoras; e titular a FiO_2 para manter a $SatO_2 > 90\%$. É preciso estar atento aos pacientes com trauma de crânio, nestes a hipercapnia e a ventilação com PEEP elevadas podem agravar a hipertensão intracraniana. Pacientes com hipoxemia refratária são candidatos a modalidades de suporte mais avançadas, como ventilação de alta frequência ou oxigenação por membrana extracorpórea.

Dessa forma, o manejo em UTI do paciente vítima de trauma torácico se baseia no fornecimento de analgesia eficaz; na mobilização precoce e na fisioterapia respiratória; em estratégias restritivas de administração de fluídos e em ventilação com pressão positiva, quando necessário.

Trauma abdominal e pélvico

O termo trauma abdominal se refere a lesões de estruturas que se encontram dentro da cavidade abdominopélvica ou no retroperitôneo, enquanto o uso do termo trauma pélvico é reservado a lesões que causam dano ao anel pélvico.

A prevalência do trauma abdominal é bastante variável na literatura médica. Varia entre 15 e 80% dos pacientes politraumatizados. No nosso serviço, a prevalência é de 18,5%. Entre os principais mecanismos, destacam-se os acidentes automobilísticos, seguidos por quedas de altura e ferimentos por arma branca ou de fogo.

A gravidade desses pacientes é bastante variável, a depender do mecanismo de trauma e das lesões abdominais, além das lesões em outros segmentos corporais. O trauma abdominal é dividido em penetrante e contuso. Apesar da última modalidade ser mais comum que a primeira, há grande variação geográfica: os traumas penetrantes são mais prevalentes nos países em desenvolvimento quando comparados aos países desenvolvidos. Em relação aos órgãos acometidos, os traumas contusos cursam mais frequentemente com lesões de órgãos parenquimatosos (baço 44 a 55%, fígado 35 a 45%, intestino delgado 5%), enquanto as lesões penetrantes cursam com acometimento de órgãos ocos com maior frequência (intestino delgado 30%, fígado 35%, cólon 15%, diafragma 20%).

O manejo dos pacientes vítimas de trauma abdominal na UTI é bastante variado, em virtude da diversidade de lesões que possam apresentar. Em linhas gerais podem ser divididos em dois grandes grupos: aqueles não submetidos a tratamento cirúrgico e aqueles submetidos a tratamento cirúrgico.

O tratamento não cirúrgico do trauma abdominal contuso que não apresenta instabilidade hemodinâmica é algo bem estabelecido na literatura. São pacientes com evidências apenas de lesões de órgãos parenquimatosos, e que são tratados de forma conservadora ou por procedimentos endovasculares (p. ex., embolização de vasos esplênicos, hepáticos ou renais). A seleção de pacientes candidatos a esse tipo de abordagem se baseia no *status* hemodinâmico, na presença de lesões associadas e na classificação tomográfica da lesão. Não é escopo desse texto discutir tais indicações. De modo geral, indica-se essa abordagem quando o risco de complicações é inferior ao de uma laparotomia não terapêutica (cerca de 15%).

Já entre os pacientes vítimas de trauma penetrante, o tratamento não cirúrgico é ponto controverso. Há cada vez mais publicações favorecendo esse tipo de abordagem em pacientes sem instabilidade hemodinâmica, sem evidências de lesão de vísceras na primeira avaliação por imagem e em que seja possível avaliar o paciente de forma seriada. Pacientes que não foram tratados cirurgicamente com frequência permanecem no ambiente de UTI por curtos períodos (24 a 48 horas), em vigilância de parâmetros hematológicos (níveis de hemoglobina, plaquetas e parâmetros de coagulação), até que se tenha certeza de que não há mais sangramento das lesões intra-abdominais. Também é preciso estar atento a sintomas abdominais, como dor e sinais de irritação peritoneal, e a sinais de infecção, uma vez que lesões de vísceras ocas podem não ser diagnosticadas na avaliação inicial.

Pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de lesões intra-abdominais tendem a ser mais graves do que aqueles tratados de forma conservadora. Habitualmente, apresentam lesões traumáticas (não apenas abdominais) mais graves e maior comprometimento sistêmico. Muitos deles são abordados de acordo com o conceito de cirurgia para controle de danos (*damage control surgery*). O racional dessa abordagem é o de priorizar a recuperação fisiológica do paciente em detrimento do reparo total das lesões em apenas um tempo cirúrgico. Portanto, o paciente é submetido a múltiplas intervenções cirúrgicas de forma seriada, estas tendem a ser o mais breves possíveis e em cada uma delas são realizados procedimentos apenas com o objetivo de conter os problemas que são urgentes até que o paciente tenha condições fisiológicas de ser submetido ao reparo total das lesões. Nesses pacientes, o manejo perioperatório em UTI é de extrema importância.

O tratamento do choque hemorrágico é a principal preocupação. O intensivista deve estar atento para intervir nos componentes da chamada tríade letal (acidose, hipotermia e coagulopatia) e ser capaz de detectar o sangramento que não está contido. Há grande discussão na literatura a respeito de como se corrigir a coagulopatia em pacientes com choque hemorrágico e em como se guiar essa correção. A avaliação de parâmetros hemodinâmicos e o acompanhamento de parâmetros hematimétricos e de coagulação (nível de hemoglobina, plaquetas, tempos de coagulação, dosagem de fibrinogênio) acabam sendo os principais guias no manejo desse paciente. Prioriza-se o uso de hemoderivados e soluções alcalinas (p. ex., bicarbonato de sódio a 8,4%) em detrimento do uso apenas de soluções cristaloides. A monitoração dos níveis séricos de cálcio e a manutenção dentro dos limites da normalidade, juntamente com o controle de temperatura corporal também são de grande importância nesses pacientes.

Outro ponto importante no manejo do paciente com trauma abdominal tratado com abordagem cirúrgica são as complicações infecciosas. Lesões em vísceras ocas e penetrantes que criam comunicação da cavidade abdominal com o meio externo são fontes de infecção intraperi-

toneal. O uso de antibioticoterapia é regra nessas situações (utiliza-se esquema com cobertura para tratamento de infecções intra-abdominais domiciliar, salvo exceções), portanto a coleta de culturas no intraoperatório é de grande valia; e é preciso estar atento a complicações relacionadas a cirurgias contaminadas, como fístulas, deiscências, abcessos e necrose de alças.

A monitorização da pressão intra-abdominal (PIA) também deve ser feita rotineiramente. São pacientes com lesões intra-abdominais, em vigência processos inflamatórios sistêmicos e que foram submetidos à administração de fluídos e hemoderivados em grande quantidade, portanto, de alto risco para o desenvolvimento de síndrome compartimental abdominal.

A realimentação desses pacientes também é uma preocupação. Nesse aspecto, o trabalho em conjunto com a equipe cirúrgica é de grande importância. O tratamento cirúrgico não deve visar apenas ao reparo das lesões decorrente do trauma, mas também a formas de se manter o TGI pérvio para o uso de alimentação enteral. Esse tipo de estratégia é potencialmente poupadora de complicações. Pacientes com impossibilidade de utilização do TGI até o 7º dia do pós-trauma são candidatos à nutrição parenteral.

O trauma do anel pélvico é uma entidade menos frequente, porém de elevadíssima morbimortalidade. Estima-se que entre 3 e 20% dos politraumatizados apresentem lesão do anel pélvico; destes, 4 a 10% apresentam instabilidade hemodinâmica. Nesse grupo de pacientes instáveis, a mortalidade pode chegar a 60%. O anel pélvico é uma das estruturas mais resistentes do corpo humano, para que haja perda de sua integridade é necessário um impacto de elevadíssima energia. Portanto traumas em que há perda da integridade do anel pélvico costumam vir acompanhados de lesões em outras partes do corpo. Casuísticas mostram que até 80% dos traumas de pelve têm outras lesões concomitantes sendo aproximadamente 15% com trauma de tórax, 20% com trauma de crânio, 32% com trauma abdominal e 40% com trauma de extremidades.

A perda da integridade do anel pélvico gera grande aumento da complacência do retroperitônio, permitindo que quantidades superiores à volemia de uma pessoa sejam coletadas. Portanto, a identificação de instabilidade do anel pélvico durante a avaliação primária deve desencadear manobras de estabilização até que seja possível a abordagem cirúrgica do paciente.

Apesar de existir uma grande variação entre centros de trauma, no que diz respeito ao melhor algoritmo de abordagem de pacientes instáveis com trauma de pelve, alguns pontos são consensuais. A abordagem deve ser feita de forma conjunta por diversas especialidades, sendo no mínimo uma equipe de ortopedia, cirurgia do trauma e cirurgia vascular e a pelve instável deve ser fixada para impedir o aumento de complacência do retroperitônio.

A pelve contém, além de órgãos dos sistemas genital e urinário, grande quantidade de vasos, entre eles as artérias ilíacas e seus ramos, assim como plexos venosos e as veias ilíacas e tributárias. A maior parte dos sangramentos nos traumas pélvicos é de origem venosa (85 a 90%), seja por lesão de plexos venosos ou pelo próprio sangramento de superfícies ósseas fraturadas. Por conta disso, a literatura reforça a importância do estudo vascular da pelve (realizado antes ou durante a abordagem cirúrgica) como parte da abordagem do trauma pélvico.

Por serem habitualmente pacientes submetidos a traumas de altíssima energia, com múltiplas lesões e comprometimento sistêmico grave, é bastante comum a abordagem cirúrgica de controle de danos. Portanto, os cuidados perioperatórios em UTI são fundamentais para esses pacientes e aqui valem os mesmos cuidados descritos anteriormente.

Coagulopatia induzida pelo trauma e manejo transfusional

A principal causa de morte prevenível no trauma é o reconhecimento e tratamento precoce de hemorragia e coagulopatia. Atualmente, existe um numero crescente de evidências sobre pacientes politraumatizados que chegam ao pronto-socorro já com algum grau de coagulopatia, anterior a qualquer intervenção médica. Esse mecanismo é conhecido por coagulopatia traumática aguda (CTA) e apresenta etiologia multifatorial que envolve principalmente a disfunção endotelial associada ao choque hemorrágico e hipoperfusão tissular, acentuada pela hiperfibrinólise (sistêmica e local) e perda de fatores de coagulação e plaquetas. Esse quadro de CTA pode ser agravado pela hemodiluição, acidose e hipotermia decorrentes do trauma e ressuscitação inicial, e representa uma entidade conhecida por coagulopatia induzida pelo trauma (CIT).

A CIT está presente em até 25% dos pacientes admitidos em centros de trauma e é observada praticamente em todos os casos de trauma grave. É considerada um fator associado a piores desfechos clínicos robustos, como disfunção de órgãos, necessidade de transfusão, tempo de internação hospitalar, infecção e mortalidade hospitalar.

Reconhecimento da coagulopatia induzida pelo trauma

É imperativo o reconhecimento precoce da CIT para início do tratamento de suporte a fim de obter melhores desfechos clínicos. Contudo, sabe-se hoje que os testes de coagulação convencionais (tempo de atividade da protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada) possuem valor limitado no diagnóstico e tratamento hemoterápico guiado por metas. Dessa forma, vê-se atualmente o uso crescente de testes que avaliam as propriedades viscoelásticas do sangue, bem como a iniciação, formação e estabilização do coágulo, como a tromboelastometria rotacional, que permite a compreensão mais detalhada do sistema de coagulação durante a hemorragia aguda. Contudo, atualmente, não há evidências da superioridade do tratamento guiado por tromboelastometria comparado ao guiado pelos testes de coagulação convencionais no contexto do paciente com trauma grave.

Tratamento

Princípios gerais

Durante o manejo dos pacientes com hemorragia aguda secundária ao trauma, deve-se atentar para a manutenção agressiva da normotermia, e medidas de reaquecimento ativo devem ser tomadas para esse objetivo. A correção da acidose metabólica é imperativa e normalmente a acidose lática presente em casos de choque hemorrágico é corrigida a partir da reversão do quadro. É bastante controversa a utilização de *buffers*, como o bicarbonato de sódio, para a correção da acidose nesse contexto, e todos os esforços devem ser direcionados para o tratamento efetivo do choque circulatório, com expansão volêmica adequada e uso de vasopressores. É importante salientar o efeito deletério das soluções salinas com sobrecarga de cloro e perpetuação da acidose metabólica. Outro componente fundamental a ser avaliado durante o tratamento da CIT é a avaliação dos níveis séricos de cálcio iônico, uma vez que esse íon funciona como cofator em uma série de reações no sistema de coagulação e os níveis séricos devem ser monitorados e mantidos nos limites da normalidade durante todo o tratamento.

Transfusão de concentrados de hemácias

Os níveis séricos de hemoglobina não devem ser utilizados inicialmente como *trigger* para a transfusão de concentrado de hemácias, pois pode-se subestimar a gravidade do sangramento pela redução proporcional da volemia decorrente. Assim, é necessário estimar a gravidade do sangramento e indicar a transfusão de concentrado de hemácias a partir do quadro clínico, como a presença de taquicardia (frequência cardíaca acima de 120 bpm) e hipotensão arterial (pressão arterial sistólica abaixo de 90 mmHg). A partir da estabilização inicial, pode-se seriar os níveis séricos de hemoglobina e a transfusão de concentrado de hemácias normalmente obedece aos critérios habitualmente aceitos para as demais doenças críticas (Hb < 7 g/dL), sem critérios específicos para determinados tipos de lesão e salvaguardadas indicações e prescrições individualizadas, como no paciente que apresenta hipertensão intracraniana.

Ácido tranexâmico

O ácido tranexâmico é um agente antifibrinolítico de baixo custo que inibe o plasminogênio e, consequentemente, compromete a interação entre este, a fibrina e a consequente dissolução do coágulo. O uso foi avaliado em um grande ensaio clínico randomizado controlado (CRASH-2) que mostrou redução significativa na mortalidade hospitalar (NNT = 67) quando administrado precocemente em pacientes com trauma com sinais de sangramentos (pressão arterial sistólica menor que 90 mmHg e/ou frequência cardíaca abaixo de 110 bpm). Após uma análise *post-hoc* do CRASH-2, o benefício da administração do ácido tranexâmico foi observado apenas quando iniciado nas primeiras 3 horas após o trauma, com aumento do risco de mortalidade com o uso após esse período.

Suporte hemoterápico específico

É fundamental o suporte hemoterápico durante a evolução da CIT e na vigência de sangramento. Deve-se monitorizar o sistema de coagulação com a dosagem de plaquetas, fibrinogênio e os testes de coagulação convencionais (TAP/TTPa) ou tromboelastometria. É preciso utilizar o plasma fresco congelado (PFC) quando o INR e/ou TTPa exceder 1,5 vezes o valor da normalidade. Pode-se utilizar a dose 10 a 15 mL/kg e é necessário estar atento a transfusão rápida após o reaquecimento, pois a maioria dos fatores de coagulação perde a atividade à temperatura ambiente. Os maiores problemas associados ao uso do PFC envolvem a administração de altas quantidades e o risco biológico e imunológico envolvido. Dessa forma, alguns grupos estudam a utilização de compostos sintéticos, como o complexo protrombínico, que contém os fatores II, VII, IX e X, como alternativa, mas sem evidente superioridade estabelecida no contexto de pacientes politraumatizados.

Deve-se manter também os níveis de fibrinogênio acima de 200 mg/dL, com indicação de uso de crioprecipitado ou o fibrinogênio sintético. Os níveis séricos de plaquetas devem ser mantidos acima de 75.000/mcL na vigência de sangramento e acima de 100.000/mcL em caso de hemorragia intracraniana e sangramento maciço.

Protocolo de transfusão maciça (PTM)

Historicamente, a transfusão maciça é definida pela utilização de 10 a 20 concentrados de hemácias dentro de 24 horas. Essa definição traz problemas pragmáticos, uma vez que pode ser aplicada apenas retrospectivamente. Por outro lado, nos casos de sangramentos maciços é inviável a espera dos resultados laboratoriais dos testes de coagulação para suporte hemoterápico guiado, devido à alta letalidade dessa condição caso não seja tratada adequadamente. Dessa forma, deve-se iniciar empiricamente protocolos de transfusão maciça em casos específicos, para controle da hemorragia e da prevenção de formas graves de TIC.

Assim, pode-se utilizar a beira-leito modelos bem estabelecidos para identificação de paciente sob risco de hemorragia maciça, como a presença de dois dos quatro critérios a seguir, para desencadeamento de PTM:

- Traumas penetrantes em abdome ou torso.
- FAST ou CT de abdome com evidência de líquido livre.
- Pressão arterial sistólica à admissão hospitalar abaixo de 90 mmHg.
- Frequência cardíaca à admissão hospitalar maior que 120 bpm.

Quando indicado o PTM, deve ser administrada uma taxa fixa de concentrado de hemácias, plasma fresco congelado e plaquetas, na proporção de 1:1:1, conforme a melhor evidência científica disponível atualmente. Normalmente, se faz necessária a transfusão de crioprecipitado pela coagulopatia diluicional conseguinte, com queda dos níveis séricos de fibrinogênio.

As maiores complicações associadas ao PTM devem ser conhecidas e prontamente identificadas, como:

- Sobrecarga volêmica associada à transfusão.
- Insuficiência respiratória aguda associada à transfusão.
- Coagulopatia diluicional.
- Hipotermia.
- Hipocalcemia e hipercalemia.

Trauma complexo de extremidades

Lesões osteomusculares são muito prevalentes, com publicações sugerindo que sejam a principal causa de indicação cirúrgica nos pacientes politraumatizados. Estas lesões trazem grande morbidade, além da potencial letalidade e de limitarem a funcionalidade dos sobreviventes por tempo prolongado após o trauma.

Traumas complexos dos membros, comumente envolvem lesões ósseas, musculares, de pele, nervos e vasculares concomitantemente. Isso pode exigir tratamentos complexos, com envolvimento de múltiplas especialidades. A conduta a ser tomada nessas situações deve levar em consideração não somente a condição do membro, mas o estado clínico do paciente. Além disso, lesões importantes dos membros podem levar a alterações sistêmicas graves.

Lesões potencialmente fatais

Hemorragias

Lesões vasculares que causam hemorragia maciça podem ocorrer como consequência de traumas perfurantes ou em decorrência de fraturas e luxações em que os vasos são lesados pela deformação óssea.

Caso haja exteriorização de sangramento deve ser realizada compressão do ponto de sangramento, se a lesão vier associada à fratura ou à luxação faz-se necessário o realinhamento ou a redução e a colocação de tala. Na presença de lesão evidente de vasos de maior calibre, que necessitem de reparo cirúrgico, um cirurgião habilitado deve ser chamado imediatamente.

O uso de torniquete pode auxiliar a estancar o sangramento; porém, deve-se estar atento para a maior dificuldade em parar o fluxo arterial do que o venoso, o que pode inclusive piorar o sangramento. O garroteamento por tempo prolongado pode levar ao aumento da lesão de partes moles e isquemia, algo que pode reduzir a viabilidade do membro, mas se bem indicado e aplicado, mesmo comprometendo o membro pode salvar a vida. O manejo hemodinâmico deve ocorrer paralelamente ao controle do sangramento.

Síndrome de esmagamento

A síndrome de esmagamento se trata da manifestação clínica de extensa destruição muscular por trauma, sendo por isso, também conhecida como rabdomiólise traumática. Ocorre principalmente em traumas contusos de alta energia. Também pode ser consequência do esmagamento de um único membro, de síndrome compartimental ou mesmo surgir em decorrência de imobilidade extrema por tempo prolongado. Pode ser fatal em poucas horas após o trauma, principalmente por hipercalemia.

Fisiopatologia

A lesão muscular por trauma direto ou isquemia, seguida de reperfusão, leva à liberação de mediadores inflamatórios, eletrólitos intracelulares como o potássio e fósforo, mioglobina e de urato. Com isso, há resposta inflamatória sistêmica e teórico efeito deletério da mioglobina sobre a função renal, por deposição nos glomérulos ou vasoconstrição local.

Diagnóstico

O mecanismo de trauma compatível com lesão extensa de partes moles deve levantar suspeita para a síndrome, que costuma cursar com o escurecimento da urina pela presença de mioglobina. Pode-se dosar mioglobina na urina e no sangue e CPK sérica, mais acessível e baixo custo. O pico de CPK ocorre nas primeiras 24 horas. Pode haver choque distributivo, SARA, coagulopatia e insuficiência renal em concomitância. A hipercalemia, associada à disfunção renal, pode levar a arritmias e à morte.

Manejo

Para prevenir a disfunção renal sugere-se expansão volêmica precoce. A conduta deve ser tomada com cautela em ambientes em que a sobrecarga hídrica e suas consequências não possam ser prontamente diagnosticadas. Também é preciso ponderar os efeitos deletérios do excesso de volume em pacientes idosos, cardiopatas, com contusão pulmonar, SARA e evoluindo com oligúria.

O uso de soluções bicarbonatadas para alcalinizar a urina é discutível, assim como o uso de manitol, e este, definitivamente, não deve ser usado quando houver oligúria por disfunção renal já instalada.

É preciso estar atento a distúrbios eletrolíticos, principalmente de potássio, repetindo o exame 3 a 4 vezes ao dia além de instituir medidas para hipercalemia, caso necessárias. O cálcio deve ser reposto com cautela, pois tende a subir espontaneamente. Por vezes, se faz necessário o suporte dialítico.

Síndrome da embolia gordurosa

A presença de êmbolos de gordura na corrente sanguínea é comum em vítimas de fratura de ossos longos ou pelve e naqueles submetidos à colocação de prótese de quadril ou joelho. Destes, poucos apresentam sinais claros da síndrome de embolia gordurosa. Os motivos para isso ainda não foram definidos. As teorias que tentam explicar a fisiopatologia da doença ficam entre a mecânica, que responsabiliza a presença direta de êmbolos como fator desencadeante da síndrome, e a inflamatória, que justifica seu aparecimento por uma res-

posta inflamatória sistêmica em decorrência da presença de partículas de gordura na corrente sanguínea. Embora seja raro, outras condições, podem levar à síndrome, como: grandes queimaduras, circulação extracorpórea, transplante ou doação de medula, infusão de propofol ou dieta parenteral.

O quadro clínico é variável e no paciente politraumatizado, pode ser difícil diferenciá-lo de outras condições. Os sinais mais sugestivos da doença são: insuficiência respiratória, alteração neurológica sem sinais focais e petéquias, principalmente acometendo a parede anterior do tronco, axilas e conjuntivas. Podem ocorrer também febre, icterícia, alterações na retina, insuficiência renal, taquicardia, plaquetopenia e aumento de provas inflamatórias. A ressonância magnética é um exame promissor no diagnóstico. O achado de múltiplas áreas puntiformes com restrição de difusão e sinais de edema vasogênico (padrão de céu estrelado), sugerem o diagnóstico. Porém, como não há tratamento específico, o risco de transporte para o exame deve ser ponderado em pacientes críticos.

Não existem medidas específicas no tratamento da síndrome, mas seu prognóstico melhorou ao longo dos anos, com o desenvolvimento das medidas de suporte em UTI. Atualmente, acredita-se que a mortalidade esteja ao redor de 10%. As sequelas neurológicas de longo prazo são imprevisíveis, apesar de alguns trabalhos sugerirem bom prognóstico. A principal medida de prevenção é a fixação precoce de fraturas de ossos longos e bacia, além de alguns serviços adotarem medidas intraoperatórias que minimizem o aumento de pressão intramedular.

Lesões que ameaçam a viabilidade do membro

Fraturas expostas

São fraturas com comunicação com o meio externo por perda da integridade da pele e tecido subcutâneo. Apresentam grande risco de infecção, dependendo da área exposta e do grau de contaminação do local. Deve-se suspeitar sempre que houver uma fratura e um ferimento cortocontuso no mesmo seguimento do membro, e nessa condição, é necessário evitar a exploração digital.

Manejo

Deve-se realizar vacinação e imunoglobulina antitetânica, dependendo do *status* vacinal do paciente, e iniciar a antibioticoterapia. O esquema antibiótico usado em nosso serviço é ceftriaxona e clindamicina por 14 dias para as lesões com alto risco de infecção e cefazolina para as de baixo risco (Gustilo-Anderson I – Quadro 3). O uso de esquemas de menor espectro e mais curtos é debatido na atualidade. O tratamento consiste em lavagem da lesão, desbridamento e fixação por equipe habilitada.

Lesões vasculares

Lesões vasculares devem ser suspeitadas sempre que houver hemorragia ativa, assimetria de pulso ou perfusão entre membros, presença de frêmito próximo ao foco de fratura ou hematoma em expansão. Em situação de choque, com hipotensão grave, a avaliação de pulsos e perfusão pode de ser muito difícil. Nesse caso, o uso de *Doppler* pode auxiliar no diagnóstico.

Na suspeita de lesão vascular, um cirurgião habilitado deve ser prontamente consultado. Arteriografia e angiotomografia são opções que podem ser adotadas para o diagnóstico após a avaliação do especialista.

Em casos com instabilidade óssea ou articular, é habitual que haja estabilização de forma emergencial antes da correção vascular definitiva.

Síndrome compartimental

Ocorre quando o aumento de pressão em um compartimento miofascial leva à lesão de órgãos e estruturas da região. O quadro clínico nem sempre é óbvio, principalmente na fase inicial. Logo, o grau de suspeição para a síndrome deve ser alto. O diagnóstico tardio pode levar a situações dramáticas, como necrose muscular extensa, déficit neurológico e isquemia do membro que necessita de amputação.

A elevação da pressão pode ocorrer por aumento do conteúdo do compartimento (p.ex., edema muscular) ou pela redução de volume ou complacência do compartimento (p. ex., queimaduras e talas). Qualquer forma de lesão das extremidades pode levar à síndrome compartimental, algumas da mais comuns são as fraturas (principalmente tíbia e antebraço), queimaduras (atentar para lesões circunferenciais), lesões vasculares, reperfusão do membro, esmagamento, acidente ofídico, compressão por talas e curativos circunferenciais.

Diagnóstico

Deve ser suspeitado quando houver dor desproporcional ao estímulo, o que pode ser difícil de definir em pacientes com alteração do sensório. À palpação, pode-se notar que o compartimento está tenso, principalmente se comparado aos outros membros. Alterações de sensibilidade, perfusão do membro e ausência de pulso são sinais tardios e, se houver ausência de pulso, deve-se suspeitar de lesão vascular concomitante. Caso não seja controlada, a lesão muscular pode levar à síndrome de esmagamento.

Na literatura, é preconizada a medida de pressão do compartimento por punção, algo não realizado rotineiramente na maioria dos serviços, em que o diagnóstico acaba sendo clínico.

Manejo

Ao diagnóstico, devem ser retirados curativos ou talas que possam estar contribuindo para o quadro. Se não

Quadro 2. Classificação de Gustilo-Anderson, conforme o risco de infecção	
Tipo I	Lesão de pele < 1 cm
Tipo II	Lesão de pele 1-10 cm, sem lesão extensa de partes moles
Tipo IIIa	Lesão extensa de partes moles com cobertura adequada do foco de fratura
Tipo IIIb	Lesão extensa, sem cobertura adequada, contaminação maciça
Tipo IIIc	Fratura exposta com lesão arterial que necessite de abordagem cirúrgica. Independe do grau de lesão de partes moles

houver melhora, a fasciotomia deve ser realizada urgentemente.

Amputação

A amputação traumática é um evento que denota o envolvimento de grande energia no mecanismo de trauma; uma forma grave de fratura exposta que pode levar à morte em curto prazo, principalmente por choque hemorrágico. Logo, seguindo a sistematização de atendimento proposta pelo ATLS, deve-se inicialmente, tentar controlar o sangramento pela compressão direta ou pelo uso de torniquete.

O reimplante de um membro pode ser considerado em locais com acesso à infraestrutura necessária, desde que haja estabilidade clínica e que não existam outras lesões graves que o contraindiquem.

Em casos de lesão grave de um membro, a amputação pode ser advogada. A amputação de urgência é um procedimento de alto risco, com potenciais danos funcionais e psicológicos no longo prazo, porém em determinadas situações a manutenção de um membro com baixa perspectiva de ser funcional pode somar morbidade e aumentar a chance de um desfecho desfavorável. A despeito da existência de inúmeros escores para guiar a indicação de amputação nessa situação, nenhum substitui o julgamento de uma equipe multidisciplinar experiente. Os seguintes fatores influenciam a decisão de amputação: presença de lesão vascular, presença de lesão nervosa, idade, membro acometido, grau de lesão óssea e de partes moles, tempo de isquemia do membro, estado clínico do paciente e infraestrutura do serviço.

Referências bibliográficas

1. Arafat R, Golea A, Daramus I, Badea R. Medical education for emergency physician focused on basic competence (Focused Assessment with Sonography in Trauma). Evaluation of the Romanian national program: "Regional Emergency Medical Services Systems". Med Ultrason. 2011;13(4):283-91.
2. Balogh ZJ, Reumann MK, Gruen RL, Mayer-Kuckuk P, Schuetz MA, Harris IA, et al. Advances and future directions for management of trauma patients with musculoskeletal injuries. Lancet. 2012;380(9847):1109-19.
3. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. J Neurotrauma. 2007;24(Suppl 1):S1-106.
4. Bressack M. Comments about the revised Guidelines for the Acute Medical Management of Severe Traumatic Brain Injury in Infants, Children, and Adolescents. Pediatr Crit Care Med. 2012;13(4):496.
5. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Matthay MA, Mackersie RC, Pittet JF. Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway? Ann Surg. 2007;245(5):812-8.
6. Carmont MR. The Advanced Trauma Life Support course: a history of its development and review of related literature. Postgr Med J. 2005;81(952):87-91.
7. Carrie C, Morel N, Delaunay F, Revel P, Biais M. Noninvasive ventilation in blunt chest trauma: beware of missed esophageal injuries! Intensive Care Med. 2014; 40(7):1055-6.
8. Chesnut RM, Temkin N, Carney N, Dikmen S, Rondina C, Videtta W, et al. A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. N Engl J Med. 2012;367(26):2471-81.
9. Chiu WT, Liao KH, Shigemori M, Cho KS, Jiang JY, Lin JW. Novel consensus of management guidelines for severe traumatic brain injury in Asia. J Neurotrauma. 2010;27(4):775-6.
10. Chiumello D, Coppola S, Froio S, Gregoretti C, Consonni D. Noninvasive ventilation in chest trauma: systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2013;39(7):1171-80.
11. CRASH-2 collaborators, Roberts I, Shakur H, Afolabi A, Brohi K, Coats T, et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. Lancet. 2011;377(9771):1096-101.
12. CRASH-2 collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2010;376(9734):23-32.
13. Damluji A, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Sevransky JE, Fan E, Shanholtz C, et al. Short-term mortality prediction for acute lung injury patients: external validation of the Acute Respiratory Distress Syndrome Network prediction model. Crit Care Med. 2011;39(5):1023-8.
14. Demetriades D, Hadjizacharia P, Constantinou C, Brown C, Inaba K, Rhee P, et al. Selective nonoperative management of penetrating abdominal solid organ injuries. Ann Surgery. 2006;244(4):620-8.
15. Dhar D. Fat embolism syndrome. JCPSP. 2012;22(12):800-2.
16. Dyer GS, Vrahas MS. Review of the pathophysiology and acute management of haemorrhage in pelvic fracture. Injury. 2006;37(7):602-13.
17. Easter A. Management of patients with multiple rib fractures. Am J Crit Care. 2001;10(5):320-7.
18. Geeraerts T, Chhor V, Cheisson G, Martin L, Bessoud B, Ozanne A, et al. Clinical review: initial management of blunt pelvic trauma patients with haemodynamic instability. Crit Care. 2007;11(1):204.
19. Grotz MR, Allami MK, Harwood P, Pape HC, Krettek C, Giannoudis PV. Open pelvic fractures: epidemiology, current concepts of management and outcome. Injury. 2005;36(1):1-13.
20. Hagen EM. Acute complications of spinal cord injuries. W J Orthopedics. 2015;6(1):17-23.
21. Hanson JH, Flori H. Application of the acute respiratory distress syndrome network low-tidal volume strategy to pediatric acute lung injury. Resp Care Clin N Am. 2006;12(3):349-57.
22. Hua A, Shah KH. Does noninvasive ventilation have a role in chest trauma patients? Ann Emerg Med. 2014;64(1):82-3.
23. Johansson PI, Stissing T, Bochsen L, Ostrowski SR. Thrombelastography and tromboelastometry in assessing coagulopathy in trauma. Scand J Trauma Resusci Emerg Med. 2009;17:45.
24. Kim PH, Leopold SS. In brief: Gustilo-Anderson classification. [corrected]. Clin Orthop Rel Res. 2012;470(11):3270-4.
25. King J, Wilkins H, 3rd. Non-operative management of stable, non-pulsatile, retroperitoneal hematomas in blunt abdominal trauma. Missouri Med. 2011;108(2):133-5.
26. Kochanek PM, Carney N, Adelson PD, Ashwal S, Bell MJ, Bratton S, et al. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents--second edition. Pediatric Crit Care Med. 2012;13(Suppl 1):S1-82.
27. Kohler D, Sellei RM, Sop A, Tarkin IS, Pfeifer R, Garrison RL, et al. Effects of pelvic volume changes on retroperitoneal and intra-abdominal pressure in the injured pelvic ring: a cadaveric model. J Trauma. 2011;71(3):585-90.
28. Kool DR, Blickman JG. Advanced Trauma Life Support. ABCDE from a radiological point of view. Emerg Radiol. 2007;14(3):135-41.
29. Kostler W, Strohm PC, Sudkamp NP. Acute compartment syndrome of the limb. Injury. 2005;36(8):992-8.
30. Lamb CM, MacGoey P, Navarro AP, Brooks AJ. Damage control surgery in the era of damage control resuscitation. Brit J Anaesthesia. 2014;113(2):242-9.
31. MacKenzie EJ, Rivara FP, Jurkovich GJ, Nathens AB, Frey KP, Egleston BL, et al. A national evaluation of the effect of trauma-center care on mortality. N Engl J Med. 2006;354(4):366-78.

32. Melhem S, Shutter L, Kaynar A. A trial of intracranial pressure monitoring in traumatic brain injury. Crit care. 2014;18(1):302.
33. Mellor A, Soni N. Fat embolism. Anaesthesia. 2001;56(2):145-54.
34. Michel AS, Coolen J, Verschakelen J, De Wever W. Pulmonary fat embolism. JBR-BTR. 2013;96(5):319.
35. Morris CG, McCoy EP, Lavery GG. Spinal immobilisation for unconscious patients with multiple injuries. BMJ. 2004;329(7464):495-9.
36. Morrison JJ, Dubose JJ, Rasmussen TE, Midwinter MJ. Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERs) Study. Arch Surg. 2012;147(2):113-9.
37. Moy R, Han K, Smith GD, Henning J. Trauma systems: the potential impact of a trauma divert policy on a regional ambulance service. EMJ. 2012;29(5):404-8.
38. Pasquale MD, Frykberg ER, Tinkoff GH, Trauma ACSCo, Ad Hoc Committee on O. Management of complex extremity trauma. Bull Am Coll Surgeons. 2006; 91(6):36-8.
39. Patel MB, Humble SS, Cullinane DC, Day MA, Jawa RS, Devin CJ, et al. Cervical spine collar clearance in the obtunded adult blunt trauma patient: A systematic review and practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. J Trauma Acute Care Surg. 2015;78(2):430-41.
40. Raza M, Abbas Y, Devi V, Prasad KV, Rizk KN, Nair PP. Non operative management of abdominal trauma - a 10 years review. WJES. 2013;8:14.
41. Razi E. Mechanical ventilation in chest trauma. Arch Trauma Res. 2014;3(4):e25446.
42. Schreiter D, Reske A, Stichert B, Seiwerts M, Bohm SH, Kloeppel R, et al. Alveolar recruitment in combination with sufficient positive end-expiratory pressure increases oxygenation and lung aeration in patients with severe chest trauma. Crit Care Med. 2004;32(4):968-75.
43. Sever MS, Vanholder R, Lameire N. Management of crush-related injuries after disasters. N Engl J Med. 2006;354(10):1052-63.
44. Shanmuganathan R. The utility of scores in the decision to salvage or amputation in severely injured limbs. Indian J Orthopaedics. 2008;42(4):368-76.
45. Sixta S, Moore FO, Ditillo MF, Fox AD, Garcia AJ, Holena D, et al. Screening for thoracolumbar spinal injuries in blunt trauma: an Eastern Association for the Surgery of Trauma practice management guideline. J Trauma Acute Care Surg. 2012;73(5 Suppl 4):S326-32.
46. Subcommittee A, American College of Surgeons' Committee on T, International Awg. Advanced trauma life support (ATLS(R)): the ninth edition. J Trauma Acute Care Surg. 2013;74(5):1363-6.
47. Todd SR, McNally MM, Holcomb JB, Kozar RA, Kao LS, Gonzalez EA, et al. A multidisciplinary clinical pathway decreases rib fracture-associated infectious morbidity and mortality in high-risk trauma patients. Am J Surgery. 2006; 192(6):806-11.
48. Unsworth A, Curtis K, Asha SE. Treatments for blunt chest trauma and their impact on patient outcomes and health service delivery. Scan Trauma Resusc Emerg Med. 2015;23(1):17.
49. Varitimidis SE, Papatheodorou LK, Dailiana ZH, Poultsides L, Malizos KN. Complex regional pain syndrome type I as a consequence of trauma or surgery to upper extremity: management with intravenous regional anaesthesia, using lidocaine and methylprednisolone. Journal Hand Surg Euro Vol. 2011;36(9):771-7.
50. Velmahos GC, Toutouzas KG, Radin R, Chan L, Demetriades D. Nonoperative treatment of blunt injury to solid abdominal organs: a prospective study. Arch Surg. 2003;138(8):844-51.
51. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. N Engl J Med. 2000;342(18):1301-8.
52. von-Doellinger V, Campos M, Mendes L, Schramm J. The 2008 Global Burden of Disease study in Brazil: a new methodological approach for estimation of injury morbidity. Revista panamericana de salud publica. Rev Pan Salud Public. 2014;36(6):368-75.
53. Wall CJ, Santamaria J. Extracorporeal membrane oxygenation: an unusual cause of acute limb compartment syndrome. Anaesth Intens Care. 2010;38(3):560-2.
54. Wan D, Krassioukov AV. Life-threatening outcomes associated with autonomic dysreflexia: a clinical review. J Spinal Cord Med. 2014;37(1):2-10.
55. Weber DG, Bendinelli C, Balogh ZJ. Damage control surgery for abdominal emergencies. Brit J Surg. 2014;101(1):e109-18.
56. Wolfson N. Amputations in natural disasters and mass casualties: staged approach. Int Orthopaedics. 2012;36(10):1983-8.
57. Zimmerman JL, Shen MC. Rhabdomyolysis. Chest. 2013;144(3):1058-65.

14 Radiologia de Emergência

Shri Krishna Jayanthi
Marcos Roberto de Menezes

SUMÁRIO

Introdução

A radiologia de emergência vem se apresentando nos últimos anos como uma efetiva resposta à demanda dos diversos serviços nas especialidades clínicas e cirúrgicas pelos exames de imagem no contexto da urgência, úteis tanto pelo diagnóstico como por fornecer alternativas terapêuticas.

Já alçada à condição de especialidade dentro do campo de radiologia, vem sendo posta em prática pelos serviços a partir da organização de equipes presenciais dentro dos hospitais nos diversos níveis de complexidade, privados ou públicos, em função do volume de pacientes atendidos pelas emergências e pela gravidade que os casos apresentam.

A característica do paciente que se apresenta no pronto-socorro (PS) costuma ser um sintoma, quadro clínico ou evento de início súbito ou mesmo crônico com piora recente. Diante desse cenário os exames complementares que podem auxiliar na resposta à dúvida clínica devem ser realizados o mais breve possível, incluindo os exames de diagnóstico por imagem. O desafio é fornecer ao solicitante uma resposta que permita conduzir ao adequado tratamento, seja urgente com intervenção imediata, ou indicando internação para um planejamento diagnóstico ou terapêutico mais minucioso. Também é importante a situação em que o exame indique a ausência – com grande certeza – de condições que requeiram tratamento imediato, permitindo tratar apenas o sintoma e dispensar esse paciente sem maiores receios de complicação (Figura 1). Dessa maneira, esses exames permitem o adequado gerenciamento na conduta e no fluxo dos pacientes pelo PS.

Os exames de imagem, ao contrário de alguns mais automatizados ou de interpretação ubíqua, apresentam

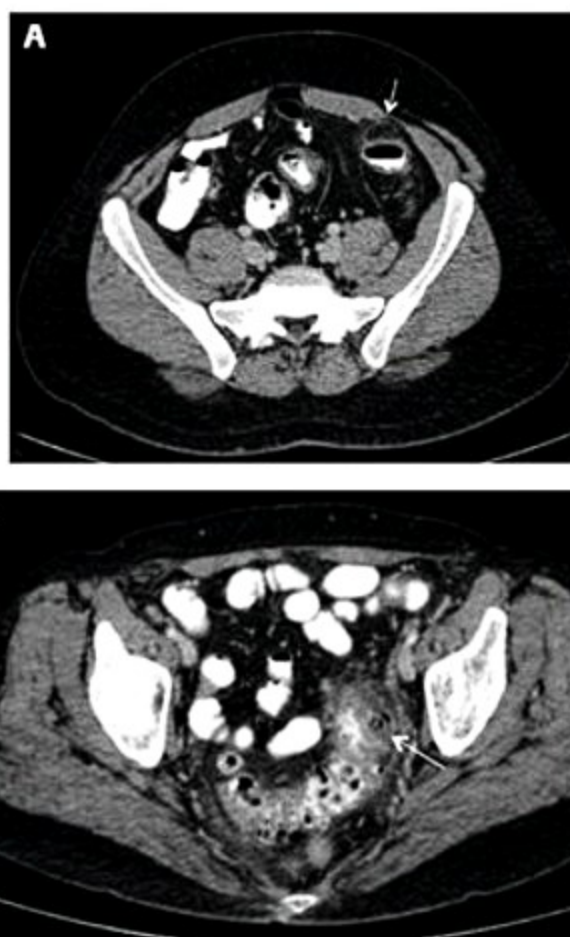



Figura 1. A: Imagem de TC de abdome mostrando densificação de gordura ao redor do apêndice epiploico, configurando torção do mesmo (apendagite), uma condição benigna e com tratamento sintomático. B: Imagem de TC de abdome mostrando espessamento parietal do sigmoide e densificação ao redor de divertículo, configurando processo inflamatório agudo (diverticulite), uma condição que pode requerer internação e tratamento com antibioticoterapia.

a particularidade de necessitar de um profissional habituado com o equipamento, com o método e com a interpretação dos resultados. A presença do radiologista também retira do solicitante a sobrecarga da realização e interpretação do exame, permitindo que ele se concentre na condução do caso. Assim, nesse contexto apresentado, o radiologista de emergência deve estar continuamente disponível para realizar e interpretar os exames o mais rápido possível. Ele deve estar disponível também para discutir qual método terá maior eficiência em busca da resposta à dúvida e para mostrar e discutir os achados de exames, quando em contato direto com o solicitante. Ou seja, ele passa integrar e a interagir diretamente com as outras equipes que compõem o quadro de especialidades de um PS.

Assim, como consequência dos pressupostos citados anteriormente, é necessário que o radiologista de emergência seja uma figura presente, constante e participativa no fluxo do atendimento a esses pacientes.

A boa recepção a essa resposta apresentada pela radiologia às áreas clínica e cirúrgica, que demandavam maior presença de imagem na emergência, provou que essa era a solução correta. Instalado no interior do PS do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) em São Paulo desde outubro de 1998, com equipamento e corpo próprio, de maneira pioneira, o sucesso do nosso serviço se traduziu pelo crescente aumento no número de procedimentos, necessitando readequação do espaço físico, dos equipamentos e dos recursos humanos a fim de contemplar à crescente demanda.

Observou-se ainda, ao longo desse período, a influência dos métodos de diagnóstico por imagem sobre as rotinas de conduta, criando novas e, muitas vezes, mais curtas etapas. O exemplo mais marcante disso foi o desuso da lavagem peritoneal diagnóstica (LPD), padrão-ouro na detecção do hemoperitônio no contexto de trauma abdominal fechado, porém invasivo e que consome um tempo maior. Pela contínua disponibilidade da ultrassonografia (US) com protocolo FAST, este passou a ser o exame padrão no atendimento inicial na investigação abdominal à vítima de politraumatismo no intuito de detecção de líquido livre intra-abdominal. Dessa maneira, praticamente não é mais realizada a LPD, substituída pela US FAST. A própria tomografia computadorizada (TC) assumiu um papel majoritário na investigação do trauma abdominal, fornecendo significativas informações acerca da presença de lesões e também do estadiamento dessas lesões, permitindo muitas vezes um manejo conservador em diversos casos que previamente seriam submetidos a cirurgias não terapêuticas (Figura 2).

Outro exemplo em que houve encurtamento das rotinas é no caso de hemorragia meníngea (HSA). No processo tradicional, após a constatação de HSA pela TC de crânio simples ou por punção de líquor, preconizava-se a angiografia arterial para detecção de um possível aneurisma causador da doença. Muitas vezes essa angiografia podia levar alguns dias para ser realizada. Com a incorporação de equipamentos de TC com tecnologia de múltiplos detectores (TCMD) é possível realizar uma angiotomografia intracraniana, na maior parte dos casos, com resposta similar à da angiografia digital e em tempo mais curto, com menor quantidade de contraste e radiação (Figura 3). Dessa maneira, a condução do caso, que previamente podia levar a uma semana de internação pode ser reduzida para alguns dias, em caso de exame negativo, e no caso de exame positivo a pronta indicação para terapia, seja cirúrgica ou endovascular com embolização do aneurisma, também encurtando a permanência do paciente.

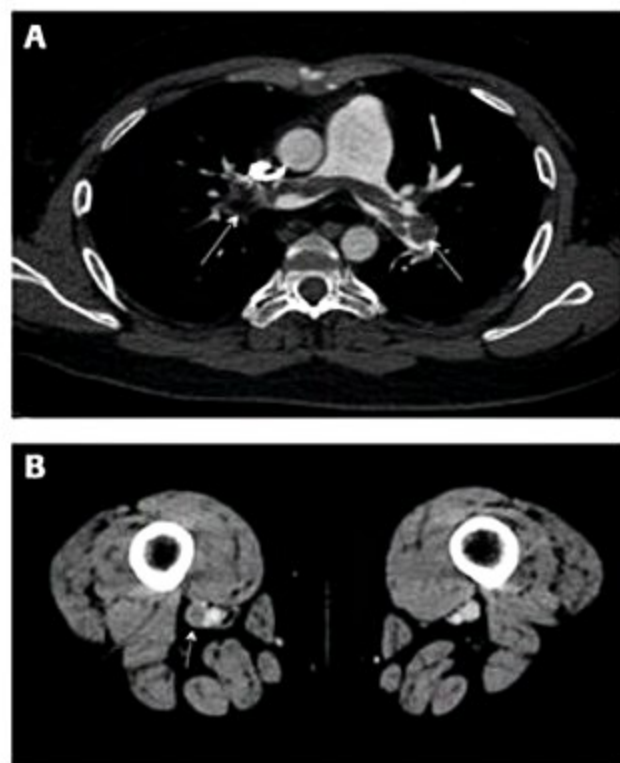
A incorporação da TCMD criou um novo campo, a angiotomografia, permitindo avaliações vasculares de grande importância no diagnóstico, por exemplo em tromboembolismo pulmonar (TEP, Figura 4), quanto para planejamento terapêutico, por exemplo em aneurisma de aorta.

Essa tecnologia também criou novas modalidades de exame, sendo a TC de corpo inteiro em Trauma um exemplo, em que o aparelho realiza uma ampla varredura, envolvendo crânio, face, coluna, tórax, abdome e pelve, fornecendo informações bastante abrangentes acerca de possíveis lesões que mereçam intervenção imediata. Mesmo a resposta negativa é importante para o cirurgião, pois

A

B

Figura 2. A: TC de abdome evidenciando lacerações hepáticas no lobo direito e esquerdo. Condição passível de tratamento conservador. B: Imagem de TC de abdome mostrando grande lesão hepática no lobo direito com área de sangramento ativo, denotado pela área de extravasamento do meio de contraste. Tal lesão pode ser tratada com tratamento endovascular com embolização.

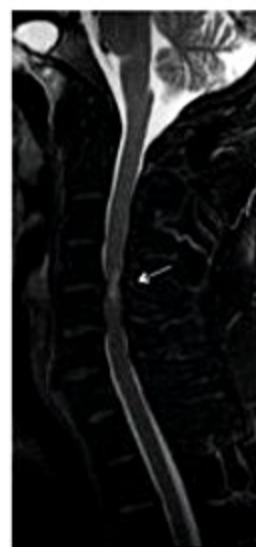
■ **Figura 3.** A: Hemorragia meníngea com hemoventrículo e hidrocefalia. B: A angiotomografia evidencia aneurisma sacular no complexo comunicante anterior.

■ **Figura 4.** A: Extenso tromboembolismo pulmonar bilateral com falhas de enchimento nos ramos principais da artéria pulmonar. B: Imagens complementares dos membros inferiores, em fase venosa evidenciando trombose venosa profunda na veia femoral direita que originou o tromboembolismo.

ele sabe que pode dispensar mais cedo esse paciente, sem receio de complicações.

Para estudos de menor complexidade a rapidez da realização de exames por esse equipamento e a maior concordância interobservador fez que em algumas áreas se tornasse exame de eleição, por exemplo, na investigação de litíase ureteral, em detrimento à US (Figura 5), embora intrinsicamente acrescente risco ao paciente ao envolver radiação ionizante.

Embora não seja nossa realidade, a disponibilidade da ressonância magnética (RM) também acrescenta resolutividade aos casos mais complexos em que a RM intrinsicamente apresenta mais informações, como em neurologia, coluna, articulações e, particularmente, no caso abdominal, vias biliares, em que outros métodos podem ser inconclusivos ou incompletos (Figura 6).

Por fim, a disponibilidade dos equipamentos na emergência também permitiu o aprimoramento de procedimentos diagnósticos e terapêuticos guiados por imagem, como punções para aspiração de conteúdo, para drenagens ou embolizações, racionalizando o uso do centro cirúrgico ao reduzir a necessidade do seu uso para esses casos.

■ **Figura 5.** Ultrassonografia mostrando cálculo no ureter distal direito determinando dilatação a montante.

■ **Figura 6.** Ressonância magnética de coluna evidenciando processo disco-osteofitário posterior em C4-C5 com compressão do saco dural e sinais de edema na medula.

Equipamentos e recursos

Atualmente, o básico para um serviço de radiologia de emergência se constitui de equipamentos de Raios X (RX), US e TC, preferencialmente TCMD.

De acordo com o movimento do serviço é possível que o equipamento seja dedicado à emergência e que seja fisicamente integrado a ele, diminuindo as distâncias de deslocamento, considerando que, muitas vezes, estamos lidando com pacientes graves e com limitação de transporte.

Manter um equipamento fisicamente dedicado ao PS resulta em grande custo, particularmente com aqueles de maior valor (como TC e RM), porém, se a demanda for grande, é considerarável manter um equipamento exclusivo. Uma regra rápida é que se o equipamento apresentar mais de 70% de demanda para casos de PS, pode considerar mantê-lo dedicado. Outros critérios indicarão se a possibilidade de instalar no espaço físico do PS ou junto aos demais equipamentos no setor de radiologia do serviço.

A experiência na área mostrou que é viável manter um equipamento de TCMD de 64 canais dedicado e no espaço físico do PS – ele realiza praticamente o mesmo número de exames que os outros 4 aparelhos do serviço, que são dedicados aos demais pacientes - juntos. Esse efeito é decorrente do uso contínuo pelo grande movimento do serviço e da proximidade do equipamento. Para a ultrassonografia, houve necessidade por um segundo aparelho, pois a demanda pelo único aparelho era maior que a capacidade de realização dos exames. Conta-se, ainda, com dois aparelhos de RX, ambos com a tecnologia digital DR – que formam as imagens mais rapidamente e com melhor resolução, além dos aparelhos portáteis para cobrir a sala de emergência e as enfermarias e UTI de retaguarda.

Um equipamento de RM no ambiente físico do PS seria bastante útil, embora seja mais difícil incorporar ao espaço físico desse. Tal limitação decorre da grande área que o equipamento requer, além das necessidades de blindagem à radiação eletromagnética e de segurança decorrentes do intenso campo magnético gerado pela bobina do equipamento. É preciso observar o fluxo de entrada e saída do espaço do equipamento, com atenção rigorosa prevenindo a entrada de materiais ferromagnéticos. O ambiente de PS muitas vezes não fornece as condições para que checagens de segurança sejam feitas, tornando o equipamento e os pacientes suscetíveis a sérios acidentes. Mas isso não impede que não seja possível, se os cuidados necessários forem observados.

Um fator essencial para a realização dos exames é a ausência de uma agenda de exames, eles são realizados conforme a demanda. É possível estabelecer critérios de prioridade, em conformidade com aqueles utilizados pelos clínicos e cirurgiões, a fim de definir quem tem prioridade quanto ao atendimento. A lógica é relativamente simples: priorizam-se aqueles que têm maior risco imediato à vida ou de sequelas decorrente do quadro clínico e possíveis achados, em ordem decrescente de gravidade. Antes da criação desse serviço o acesso dos pacientes do PS aos exames de imagem era mais limitado, pois esses eram "encaixados" na rotina de exames, compartilhando a possibilidade de uma vaga junto a outros pacientes internados e ambulatoriais, eventualmente retardando o atendimento. Também era limitante a disponibilidade à distância do radiologista nos plantões noturnos e de final de semana, aumentando o tempo até o atendimento. Assim, há um conforto do solicitante e do paciente em saber que esse exame vai ser realizado no próprio serviço, dentro de um espaço de tempo mais tolerável.

Os relatórios podem ser gerados imediatamente à realização do exame, muitas vezes com a informação direta dos resultados mais relevantes, antes mesmo da elaboração do relatório escrito final, que pode levar um tempo maior.

O relatório também evoluiu para que se criassem modelos mais sucintos e objetivos, de acordo com a doença investigada e hipótese clínica. Ao contrário dos grupos com subespecialidade, é possível que se juntem vários órgãos e sistemas visando à elaboração de um laudo conjunto, mais conciso e informativo.

A integração entre diversas modalidades, muitas vezes pelo mesmo profissional (p. ex., US e TC ou RX e TC), permite uma abordagem compreensiva da doença e possibilita maior aprendizado à equipe.

Para cuidar de toda essa rotina e dos equipamentos, é necessário um corpo de recursos humanos dimensionado, incluindo oficiais administrativos, técnicos, equipe de enfermagem e radiologistas. Preferencialmente, a sala em que os radiologistas realizam a interpretação dos exames deve estar no espaço físico do PS, permitindo fácil acesso, visando a integração com as demais equipes que ali atuam. Em nossa experiência essa acessibilidade reforça a presença da radiologia de emergência, tornando-se efetivamente um local onde os grupos de especialidades podem recorrer para discutir os casos, auxiliando na conduta, em conformidade com o propósito do serviço.

Modalidades e indicações

Raios X

A radiografia ainda exerce importante papel no PS, sendo o primeiro – e muitas vezes único - método diagnóstico envolvido. É bastante acessível e barato, embora sua interpretação requeira maior experiência. Muitas alterações podem ser retrospectivamente identificadas nas radiografias, ao se correlacionar com diferentes modalidades.

Se necessário, o equipamento pode ser deslocado ao paciente para realização do estudo, sempre com alguma perda.

Incidências adicionais gravitacionais podem ser realizadas para identificar líquido ou gás livres nas cavidades.

Nas afecções de vias aéreas superiores e inferiores é o primeiro exame realizado, raramente necessitando investigação adicional.

Na investigação abdominal pode ser o exame de triagem para determinar a próxima modalidade ou, na identificação de um pneumoperitônio, indica diretamente o tratamento cirúrgico (Figura 7).

Na investigação de afecções musculoesqueléticas é essencial, o exame sempre devendo ser realizado em pelo menos duas incidências ortogonais.

O estudo contrastado ainda é método imprescindível em algumas situações, como no trauma uretral e na investigação de pertuitos fistulosos.

Ultrassonografia

A US apresenta uma vasta lista de indicações. Essencialmente é um excelente método para avaliação de partes moles na região facial e cervical, compartimento pleural e cardíaco, abdome e pelve e vasos, além dos membros e articulações. Em ginecologia e obstetrícia, é um método essencial na investigação dos quadros agudos (Figura 8).

O Doppler acrescenta informações sobre a vascularização, permitindo a investigação de quadros oclusivos (p. ex., trombose venosa profunda ou embolia arterial) e hemorrágicos (Figura 9). Também pode mostrar vascularização de tecidos e órgãos, inferindo processos isquêmicos mecânicos. Muitas vezes é o exame definitivo no diagnóstico, prescindindo investigação futura.

As duas maiores limitações do método decorrem da: natureza do paciente (interposição gasosa, agitação, acesso etc.) e experiência do examinador. Este último, em particular, é o fator mais variável, pois um examinador bem treinado e com experiência pode ser extremamente resolutivo em diversas situações, com respostas definitivas e de alta resolutividade (Figura 10). Um examinador mais inexperiente pode ressoar a insegurança e, muitas vezes, outras modalidades serão necessárias para sanar a dúvida, desacreditando um pouco o método.

Como vantagem o equipamento pode ser deslocado ao leito do paciente, reduzindo necessidade de transporte e, por não envolver radiação ionizante, pode ser repetido, permitindo controlar uma situação clínica (p. ex., volume de uma coleção).

■ **Figura 7.** RX mostrando pneumoperitônio caracterizado pela presença de gás externamente à parede da alça, denotando perfuração intestinal. Não é necessária avaliação adicional para indicar o tratamento cirúrgico.

■ **Figura 8.** Ultrassonografia transvaginal mostrando um saco gestacional íntegro com embrião na região tubária direita, configurando gestação ectópica

■ **Figura 9.** A: Ultrassonografia da fossa ilíaca esquerda evidenciando material ecogênico intraluminal na artéria ilíaca externa correspondente. B: Ultrassonografia com Doppler evidencia ausência de fluxo no interior da artéria ilíaca externa, confirmando o processo de embolia arterial aguda

Tomografia computadorizada

É o método que causou maior impacto na emergência. Inicialmente, restrita à neurologia na investigação e avaliação de doenças agudas (Figura 11), lentamente se espalhou para outras especialidades e pela evolução para a tecnologia de múltiplos detectores, em que se tem aqui-

sições mais rápidas e de maior resolução, criou novas possibilidades nas demais áreas, além de criar novas modalidades como a angiotomografia (Figura 12) ou a tomografia de corpo inteiro.

Seu aspecto negativo principal é a exposição à radiação ionizante, que em TCMD é considerável – um estudo de tórax pode apresentar 30 vezes mais exposição que o RX simples em PA. Nos últimos anos, novos equipamentos com a tecnologia de reconstrução iterativa reduziram consideravelmente a dose.

Além disso, necessita o uso de contraste iodado, com risco de nefropatia e reação alérgica, embora menos observada com as novas formulações.

Por fim, necessita que o paciente se desloque ao equipamento, tornando o processo mais demorado e arriscado pelo transporte.

Ressonância magnética

A RM fornece imagens de alta resolução e de diferenciação entre diversos tecidos de partes moles, muito superior na maior parte das vezes à US e à TC.

Na emergência, conforme já citado, é essencial em neurologia, articulações e vias biliares. Também pode ser utilizado na investigação de doenças agudas em alças em situações que a US e a TC não forem resolutivas.

Embora não use radiação ionizante, suas limitações são maiores, iniciando-se com o tempo de exame muito prolongado. Usualmente, são diversas aquisições em séries, cada uma em tempo também prolongado. A colaboração do paciente é essencial, para que não se movimente, sob risco de se perder a série completa. Assim, pacientes com claustrofobia, redução do nível de consciência ou crianças apresentam dificuldade para realizá-lo. O intenso campo magnético também limita a realização em pacientes com clipes e dispositivos ferromagnéticos. Por último, apresenta o maior custo entre todos os métodos.

Figura 10. A: Ultrassonografia de abdome avaliando imagem de apêndice espessado e distendido na fossa ilíaca direita, com alterações de natureza inflamatória nos planos adjacentes, bem como líquido livre. B: Ultrassonografia com Doppler mostra aumento da vascularização no apêndice, confirmando a hipótese de processo inflamatório.

Figura 11. A: Hematoma extradural: coleção hiperatenuante de morfologia biconvexa, situada na região frontal direita. B: Hematoma subdural crônico caracterizado como coleção hipoatenuante na região frontotemporoparietal esquerda, com áreas hiperatenuantes sugerindo reagudização do processo.

Figura 12. Reconstrução volumétrica evidenciando volumoso aneurisma no segmento descendente da aorta.

Assim, embora seja um método altamente resolutivo, limitações diversas não permitem um uso mais amplo e ubíquo.

Contraste

O contraste é toda substância introduzida num exame de diagnóstico por imagem que atue aumentando a resolução e conspicuidade. O termo mais comumente se refere às formulações com iodo (para RX e TC) e gadolínio (para RM) utilizadas nesses exames, embora água ingerida e ar também sejam meios de contraste.

Como injeção endovenosa, o contraste é imprescindível em todos os estudos angiotomográficos. Nos demais estudos, o contraste endovenoso acrescenta muitas informações, então, sempre que for possível e necessário, deve ser utilizado. Em algumas situações, ele é prescindível, pois a resposta desejada pode ser obtida sem seu uso, sendo o caso mais usual, a pesquisa de ureterolitíase. Reforçando, o risco a se ponderar com o contraste iodado é a nefrotoxicidade e a reação alérgica. Assim, a triagem de fatores de risco à injeção do contraste deve ser realizada e discutida no momento da solicitação, evitando eventos adversos.

O contraste oral positivo é ubiquamente utilizado nos exames abdominais, embora em algumas situações ele deva ser evitado, como na pesquisa de abdome agudo vascular e litíase biliar ou ureteral. Vários serviços utilizam contraste oral negativo (água), restringindo o contraste oral iodado diluído ou baritado (positivo) para casos específicos na investigação de alças (perfuração, p. ex). Em casos de obstrução de baixo grau, o contraste oral positivo pode ser administrado para ajudar a localizar um ponto de transição, embora em obstruções de alto grau o paciente não tolera a ingestão. Nesses casos, o próprio líquido de estase fornece a interface de transição necessária.

A ingestão do contraste oral requer entre 60 e 90 minutos de modo a opacificar os diversos segmentos, o que acrescenta um tempo maior ao exame e, consequente, estadia mais prolongada do paciente no PS. Assim, em muitos serviços, não é administrado nenhum contraste por via oral (e muitas vezes também não se injeta contraste endovenoso), limitando um pouco a resolutividade do exame e demandando ao radiologista a tentativa de extração de informações a partir dessas imagens. Em situações específicas, pode ser resolutiva (p. ex., apendicite), porém em outras, acaba se necessitando realizar o estudo de maneira mais convencional (com contraste oral – positivo ou negativo – e contraste endovenoso).

O contraste introduzido por via retal e vesical são de uso restrito às doenças do reto e cólon esquerdo e à bexiga, respectivamente, não sendo indicadas de maneira rotineira.

Indicações

Um dos grandes problemas na emergência é a busca pela otimização do processo de chegada ao diagnóstico final. Dessa maneira, os métodos de diagnóstico por imagem, por fazerem parte desse processo, também precisam de critérios para que a investigação siga uma estratégia mais eficiente. Assim, evita-se o uso indiscriminado e por vezes desnecessário dos métodos, aumentando custo e tempo de permanência dos pacientes. Na década de 1990, nos EUA, o American College of Radiology criou uma publicação, os Critérios de Adequação de Exames de Imagem e Radioterapia, em que diversas situações clínicas são expostas e os exames são ponderados em uma escala de 1 a 9 pontos, em termos de melhor indicação. Essa publicação foi traduzida e editada pelo colégio brasileiro de radiologia e está disponível em www.cbr.org.br

A seguir, os critérios de adequação de exames de imagem em pacientes com icterícia, como exemplo.

Em geral, tenta-se inicialmente o exame que traz a menor complexidade o maior número de informações e que muitas vezes não precisa complementação posterior. Serve como guia, porém deve ser adaptado a cada situação clínica, sendo que na impossibilidade de se realizar o exame mais efetivo, busca-se o exame que apresente similar resolutividade.

Busca-se evitar realizar um exame sabendo que em qualquer situação de resposta um segundo exame já será solicitado para investigar o mesmo quadro. Nessa circunstância, já é melhor realizar esse segundo exame. Por outro lado, é comum que num exame surja uma dúvida e se indique complementar com outro método para saná-la. A grande diferença, nesse caso, é que esse segundo exame será mais dirigido. Essa complementação, sendo realizada pela mesma equipe, costuma ser menos buro-

Quadro 1. Dor abdominal aguda; pelo menos um dos seguintes sintomas: febre, história de cirurgia biliar, colelitíase conhecida

Exame radiológico	Índice de adequação	Comentários
Ultrassonografia	8	
Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada	8	
Colangiografia transparietoepática	5	Se a colangiopancreatografia endoscópica retrógrada falhar ou se uma anatomia não usual impedir seu sucesso total
Tomografia computadorizada	6	
Radiografia ortostática do tórax	4	
Radiografia simples do abdome ortostática e em decúbito	4	
Cintilografia	4	
RM com colângio-RM	5	

Escala dos critérios de adequação: 1 = menos apropriado; 9 = mais apropriado.

Quadro 2. Ausência de dor; um ou mais dos seguintes sintomas: perda de peso, fadiga, anorexia – sintomas há mais de 3 meses. Fora isso, paciente saudável

Exame radiológico	Índice de adequação	Comentários
TC do abdome e da pelve (dinâmica ou helicoidal)	8	
Angio-porto-TC	4	
Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada	8	
Colangiografia transparietoepática	5	Esta não é a primeira escolha, mas pode ser caso a colangiopancreatografia endoscópica retrógrada falhe ou o resultado não seja razoável
USG de abdome	8	
USG Doppler duplex	4	
USG Doppler colorido	Sem consenso	Não existem grandes estudos com essa tecnologia para demonstrar sua efetividade
RM com colângio-RM	6	
Arteriografia	4	
Cintilografia	2	
Radiografia simples	2	

Escala dos critérios de adequação: 1 = menos apropriado; 9 = mais apropriado.

crática, sem necessidade de rediscussão do caso. Costuma ser a situação em que há o maior aprendizado pela possibilidade de comparação dos achados pelos diversos métodos.

Considerações finais

Próximo da maturidade estabelecida ao longo de aproximadamente 17 anos, é possível inferir que a radiologia de emergência cresceu decorrente da necessidade do PS para conduzir adequadamente seus complexos casos.

Nesse crescimento, foi possível vislumbrar quais as necessidades estruturais para organizar um serviço e se adequar às demandas crescentes. Foi fundamental nesse processo a incorporação de material dedicado, tanto em equipamentos quanto em equipe.

Organizou-se, assim, um serviço que funciona de modo contínuo, criando um ambiente dinâmico com situações desafiadoras e inusitadas, em que a radiologia fornece pronta resposta às solicitações clínicas e o radiologista passa a ser visto como integrante da equipe que está acompanhando o caso, discutindo e aconselhando quando pertinente.

Referências bibliográficas

1. Brooke J Manaster BJ, Osborne AG, Rosado-de Christenson ML, Woodward PA. Diagnostic imaging: emergency. 2.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
2. Choy G, Novelline RA. Past, present, and future of emergency radiology. Canadian Association of Radiologists Journal. 2013;64(2):85-9.
3. Westerlaan HE, van Dijk JM, Jansen-van der Weide MC, de Groot JC, Groen RJ, Mooij JJ, et al. Intracranial aneurysms in patients with subarachnoid hemorrhage: CT angiography as a primary examination tool for diagnosis: systematic review and meta-analysis. Radiology. 2011;258(1):134-45.
4. Huber-Wagner S, Biberthaler P, Häberle S, Wierer M, Dobritz M, Rummeny E, et al. Whole-body CT in haemodynamically unstable severely injured patients–a retrospective, multicentre study. PLoS One. 2013;8(7):e68880.
5. Larson DB, Johnson LW, Schnell BM, Salisbury SR, Forman HP. National trends in CT use in the Emergency Department: 1995-2007 1. Radiology. 2011;258;(1):164-73.
6. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR contrast media safety committee guidelines. European Radiology. 2011;21(12):2527-41.
7. Tsui CL, Fung HT, Chung KL, Kam CW. Focused abdominal sonography for trauma in the emergency department for blunt abdominal trauma. Internat J Emerg Med. 2008;1(3):183-7.
8. Atabaki SM, Stiell IG, Bazarian JJ, Sadow KE, Vu TT, Camarca MA, et al. A clinical decision rule for cranial computed tomography in minor pediatric head trauma. Arch of Ped & Adolesc Med. 2008; 162(5):439-45.
9. Bosmans JM, Weyler JJ, De Schepper AM, Parizel PM. The radiology report as seen by radiologists and referring clinicians: results of the COVER and ROVER surveys. Radiology. 2011; 259;(1):184-95.
10. Donohoo JH, Mayo-Smith WW, Pezzullo JA, Egglin TK. Utilization patterns and diagnostic yield of 3421 consecutive multidetector row computed tomography pulmonary angiograms in a busy emergency department. Journal of Computer Assisted Tomography. 2008;32(3):421-5.
11. Gunes Tatar I, Aydin H, Kizilgoz V, Yilmaz KB, Hekimoglu B. Appropriateness of selection criteria for CT examinations performed at an emergency department. Emergency radiology 21;6(2014):583-8.
12. Flug J, Nagy P. The lean concept of waste in radiology. Journal of the American College of Radiology. 2011;8(6):443-5.

15 Intoxicações Exógenas Agudas

Herlon Saraiva Martins
Cristiane Santiago Rezende

SUMÁRIO

Introdução

A exposição a agentes nocivos representa grau variado de morbidade para o ser humano. A constituição química da substância envolvida na intoxicação, a quantidade, o motivo do evento (acidental ou intencional), o uso de mais de um produto simultaneamente, o tempo para o início do tratamento, a suscetibilidade individual, dentre outros fatores, influenciam na evolução clínica dos casos de intoxicação por agentes externos.

Na grande maioria das intoxicações exógenas, a prioridade é a estabilização clínica do paciente. Em algumas situações, existem antídotos específicos e, ocasionalmente, pode ser necessário solicitar exames para identificação do tóxico[1-5].

Dados epidemiológicos

Em 2009, foram registrados mais de 100.000 casos de intoxicação, com 404 óbitos (0,4% de mortalidade)[6], registradas pelos Centros de Informação e Assistência Toxicológica em atividade no país[7]. Isso representou um au-

mento em relação aos 56.000 casos registrados em 2004, o que provavelmente reflete uma melhor notificação desses casos (Tabelas 1 e 2). Infelizmente, ainda existe uma imensa subnotificação no Brasil, já que nos Estados Unidos, nesse mesmo ano (2004), foram registrados 2.438.644 casos e 1.183 mortes (0,05% de mortalidade)[8,9]. Estima-se que em crianças as intoxicações exógenas representem 6% das causas de mortalidade.

A Região Sudeste, com maior número de centros (16), registrou 44,7% dos casos de intoxicação humana, seguida pelas Regiões Sul (32,2%), Nordeste (10,9%), Centro-Oeste (10,7%) e Norte (1,6%).

O Centro de Informações Toxicológicas do Rio Grande do Sul (CIT/RS)[10], como vem ocorrendo ao longo dos anos, apresentou a maior participação percentual, 19,1% do total de casos de intoxicação humana registrados no país, seguido pelo Centro de Controle de Intoxicações de São Paulo (CCI/SP) com 12,3% (CCI).

A Região Sudeste registrou o maior número de óbitos, 130 (32,2%), mas não a maior letalidade, que foi de 1,08% referente à Região Centro-Oeste. A menor letalidade foi registrada pelas Regiões Sudeste e Sul, 0,36%.

As cinco maiores letalidades para o país como um todo foram geradas por agrotóxicos de uso agrícola (2,61%), drogas de abuso (1,3%), raticidas (0,98%), agrotóxicos de uso doméstico (0,5%) e produtos químicos industriais (0,5%). Por outro lado, medicamentos (23.700 casos) e produtos de uso doméstico para limpeza (6.404 casos) foram os casos registrados com maior frequência. Em São Paulo, os medicamentos mais frequentes nos casos de intoxicação são ácido acetilsalicílico, barbitúricos, antidepressivos, neurolépticos, benzodiazepínicos e digoxina[11].

A principal circunstância é o acidente individual, responsável por 41,9% do total de casos registrados, seguido da tentativa de suicídio com 29,7%, e da ocupacional com 6,6% (Tabela 3). Entretanto, a grande maioria das mortes se deve à tentativa de suicídio, representando 62,8% dos óbitos. Do total de 16.943 casos de intoxicação atribuídos às tentativas de suicídio, 10.271 casos (60,6%) estão relacionados aos medicamentos, 2.443 (14,4%) aos agrotóxicos de uso agrícola e 1.978 aos raticidas (11,7%), mostrando que 86,7% do total das tentativas de suicídio são causados por esses três agentes tóxicos (Tabela 4).

Quanto às faixas etárias mais acometidas, destacam-se as crianças menores de 5 anos com 23,8% do total de casos, os adultos de 20 a 29 anos com 18,2%, os de 30 a 39

Tabela 1. Casos registrados de intoxicação no Brasil em 2004

Agentes mais frequentes	Número de intoxicações (%)	Letalidade (%)
Medicamentos	23.700 (41,6)	0,31
Domissanitários	6.404 (11,24)	0,17
Agrotóxicos de uso agrícola	5.937 (10,42)	2,61
Produtos químicos industriais	4.405 (7,73)	0,5
Raticidas	3.552 (6,3)	0,98
Drogas de abuso	2.836 (4,97)	1,3
Agrotóxicos de uso doméstico	2.154 (3,8)	0,5
Outros e desconhecidos	7.980 (14)	0,45
Total	56.968	0,66

Fonte: Ministério da Saúde do Brasil, Fundação Oswaldo Cruz e SINITOX – ano de 2004.

Tabela 2. Óbitos por intoxicação no Brasil em 2004

Agentes	Sexo masculino	Sexo feminino	Total (%)
Agrotóxico de uso agrícola	108	47	155 (41,2)
Medicamentos	25	49	74 (19,7)
Raticidas	18	17	35 (9,3)
Drogas de abuso	27	5	32 (8,5)
Produtos químicos industriais	7	15	22 (5,8)
Domissanitários	3	8	11 (2,9)
Agrotóxico de uso doméstico	5	6	11 (2,9)
Outros e tóxicos não conhecidos	25	11	36 (9,7)
Total de óbitos	218	158	376
	(57,9%)	(42,1%)	

Fonte: Ministério da Saúde do Brasil, Fundação Oswaldo Cruz e SINITOX – ano de 2004.

Tabela 3. Circunstâncias das principais intoxicações – total de casos e por óbito em 2004

Circunstância	Total de casos (56.968)	Total de óbitos (376)
Acidente individual	23.860 (41,9%)	36 (9,6%)
Tentativa de suicídio	16.943 (29,7%)	236 (62,8%)
Ocupacional	3.760 (6,6%)	8 (2,1%)
Abuso de drogas	2.615 (4,6%)	33 (8,8%)
Uso terapêutico	1.419 (2,5%)	8 (2,1%)

Fonte: Ministério da Saúde do Brasil, Fundação Oswaldo Cruz e SINITOX – ano de 2004.

Tabela 4. Intoxicação exógena em decorrência de tentativa de suicídio em 2004

Tipo de intoxicação	Número de casos (16.943)	Número de óbitos (236)
Medicamentos	10.271 (60,6%)	49 (20,8%)
Agrotóxicos de uso agrícola	2.443 (14,4%)	124 (52,5%)
Raticidas	1.978 (11,7%)	29 (12,3%)
Domissanitários	656 (3,9%)	7 (3%)
Agrotóxicos de uso doméstico	652 (3,8%)	7 (3%)
Produtos químicos industriais	297 (1,8%)	13 (5,5%)

Fonte: Ministério da Saúde do Brasil, Fundação Oswaldo Cruz e SINITOX – ano de 2004.

anos com 13,1% e os de 40 a 49 anos com 10,3%. Um estudo de 2013 relatou como fatores de risco para intoxicação exógena o sexo masculino e idade entre zero e 4 anos[12].

Os casos de intoxicação por medicamentos, agrotóxicos de uso doméstico e raticidas são mais frequentes no sexo feminino (Tabela 5).

É importante lembrar que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) disponibiliza um telefone gratuito (0800-722-6001) e na sua página eletrônica informa os centros especializados em cada cidade ou estado do Brasil[13].

Internações hospitalares pelo Datasus e inadequada notificação no Brasil

Comparado com muitos países, é muito provável que se tenha a notificação (que não é obrigatória) das intoxicações muito aquém do que realmente ocorre. Muitos pacientes não procuram assistência médica e muitos médicos e hospitais não colocam o código da doença (CID) como de intoxicação.

Os dados oficiais indicam que, em 2005, houve 9.376 internações com o diagnóstico de envenenamento, intoxicação acidental e exposição a substâncias nocivas (Tabela 6)[14]. Por outro lado, o número de internações – o qual com grande probabilidade indica na sua maioria tratar-se de intoxicação – ultrapassa 140 mil internações (Tabela 7).

Tudo indica que o número de casos "oficiais" de intoxicação exógena aguda notificada no Brasil é menor que 10% do real.

Etiologia e fisiopatologia

Os casos de intoxicação mais significativos, em adultos, que chegam ao pronto-socorro são provocados por tentativa de suicídio, e o modo de intoxicação mais frequente é a ingestão por via oral. Contudo, as intoxicações também podem ocorrer por abuso, que consiste em usar um medicamento em dose maior do que a recomendada para obter um efeito mais rápido, como ocorre com os benzodiazepínicos; por uso de múltiplas medicações; por déficit de excreção, como em casos de digitálicos em renais crônicos, entre outros.

Além da via oral, podem-se encontrar intoxicações oculares, dermatológicas e inalatórias. Nesta última, é importante sempre lembrar da intoxicação por monóxido de carbono.

Tabela 5. Intoxicação exógena por sexo – número de casos e de óbitos em 2004

Agente	Número total de casos		Número total de óbitos	
	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino
Medicamentos	8.439	15.003*	25	49*
Domissanitários	3.229	3.089	3	8
Agrotóxicos de uso agrícola	3.650**	2.230	108**	47
Produtos químicos industriais	2.676**	1.652	7	15*
Raticidas	1.632	1.867*	18	17
Drogas de abuso	2.038**	778	27**	5
Agrotóxicos de uso doméstico	992	1.120*	5	6

Fonte: Ministério da Saúde do Brasil, Fundação Oswaldo Cruz e SINITOX – ano de 2004.
* Mais frequente em mulheres.
** Mais frequente em homens.

Tabela 6. Internação hospitalar no Brasil – 2005/2006 – CID: envenenamento, intoxicação acidental e exposição a substâncias nocivas

Região	Ano de 2005	Janeiro a junho de 2006
	Número de pessoas	Número de pessoas
Norte	1.756	652
Nordeste	2.020	731
Sudeste	3.835	1.788
Sul	892	499
Centro-Oeste	873	483
Total no Brasil	9.376	4.153

Fonte: Datasus.

Tabela 7. Internações no ano de 2004 – soma de diagnósticos que indicam intoxicação*

Região	Número de internações
Norte	7.553
Nordeste	26.128
Sudeste	64.960
Sul	34.304
Centro-oeste	13.411
Total	146.356

Fonte: Datasus.
* CID: envenenamento, intoxicação, exposição a substâncias nocivas, envenenamento por drogas e substâncias biológicas, efeitos tóxicos de substâncias de origem não medicinal, exposição a fogo, chamas e fumaça, transtornos mentais e comportamentais devidos ao álcool, transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de substâncias psicoativas.

Cada tipo de intoxicação aguda tem sua particularidade e seu mecanismo fisiopatológico, que serão descritos a seguir.

Quadro clínico

A história clínica e o exame físico são extremamente importantes na avaliação inicial e na abordagem de uma intoxicação exógena. Deve-se anotar os sinais vitais no prontuário e reavaliá-los periodicamente (FC, FR, pulso, temperatura), além de medir a saturação arterial de oxigênio, a glicemia capilar e o nível de consciência (escala de coma de Glasgow). É preciso dar particular atenção aos sistemas cardiovascular, respiratório e neurológico. Todas as alterações oculares devem ser anotadas (midríase, miose, anisocoria, nistagmo, paresias etc.). Deve-se buscar todos os detalhes possíveis e investigar se há doenças prévias que possam alterar o tratamento ou aumentar a gravidade da intoxicação (insuficiência cardíaca, renal, hepática, medicações em uso, alcoolismo, uso de drogas ilícitas etc.).

É importante realizar uma investigação detalhada com o paciente e a família acerca de:

- Medicamentos ingeridos: nome, dosagem, número de cartelas vazias; solicitar a busca de frascos, líquidos ou de qualquer material suspeito na casa do paciente.
- Hora e dia da ingestão do medicamento, o mais preciso possível.
- Motivo: se a ingestão do medicamento foi acidental ou intencional (tentativa de suicídio).

Os achados da história e o exame físico podem classificar os pacientes em síndromes, importante não só por sugerir a etiologia, mas também para guiar a terapêutica (Quadro 1)[15,16].

Tóxicos com início de ação retardado

Nesse caso, o paciente pode chegar no pronto-socorro estável, consciente e, após algumas horas, evoluir rapidamente para várias complicações. Alguns tóxicos são de liberação prolongada ou necessita ser metabolizado antes de produzir determinada síndrome (Quadro 2).

Quadro 1. Achados clínicos e tóxicos mais prováveis

Manifestações clínicas e síndromes	Tóxicos mais prováveis
Intoxicação com hiperatividade adrenérgica ▪ Ansiedade, sudorese, taquicardia, hipertensão, pupilas midriáticas ▪ Dor precordial, infarto do miocárdio, emergência hipertensiva, acidente vascular cerebral, arritmias ▪ Casos mais graves: hipertermia, rabdomiólise, convulsões ▪ Procurar sítios de punção (drogas)	Anfetaminas, cocaína, derivados de ergotamina, hormônio tireoidiano e inibidores da MAO
Síndrome anticolinérgica ▪ Pode manifestar-se de modo semelhante à intoxicação com hiperatividade adrenérgica: pupila midriática, taquicardia, tremor, agitação, estimulação do SNC, confusão ▪ Diminuição dos ruídos intestinais, retenção urinária ▪ Pistas: pele seca, quente e avermelhada; pupila bem dilatada com mínima resposta à luz ▪ Casos mais graves: convulsões, hipertermia, insuficiência respiratória	Antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos, antiparkinsonianos, antiespasmódicos e fenotiazinas
Síndrome colinérgica ▪ Quadro muito típico: bradicardia, miose, hipersalivação, diarreia, vômitos, broncorreia, lacrimejamento, sudorese intensa, fasciculações ▪ Casos mais graves: PCR, insuficiência respiratória, convulsões, coma	Carbamatos, fisostigmina, organofosforados e pilocarpina
Síndrome dissociativa (alucinógeno) ▪ Pouco frequente, pode se confundir com outros estimulantes do sistema nervoso central (SNC): taquicardia, hipertensão, tremor, midríase, hipertermia ▪ Pistas: desorientação, alucinações auditivas e visuais, sinestesias, labilidade do humor	Fenciclidina e LSD (ácido lisérgico)
Síndrome com hipoatividade ▪ Bradipneia, hipoatividade, rebaixamento do nível de consciência, coma, insuficiência respiratória, hipercapnia, aspiração, coma e morte	Pupila muito miótica: opioides (reverte com naloxona) Pupila não miótica: álcool e derivados, anticonvulsivantes e benzodiazepínicos
Intoxicação com acidose metabólica grave ▪ Taquipneia intensa, dispneia, bradicardia, hipotensão ▪ Pista: gasometria ▪ Exames que podem ser úteis: lactato arterial, ânion gap, gap osmolar, urina tipo I, dosagem sérica dos tóxicos	Acetona, ácido valproico, cianeto, etanol, formaldeído, etilenoglicol, metformina, monóxido de carbono e salicilatos

(continua)

Quadro 1. Achados clínicos e tóxicos mais prováveis *(continuação)*

Manifestações clínicas e síndromes	Tóxicos mais prováveis
Síndrome asfixiante ■ Dispneia, taquipneia, cefaleia, confusão, labilidade emocional, náusea, vômitos ■ Casos mais graves: edema cerebral, coma, depressão respiratória, hipotensão, arritmias, edema pulmonar ■ Papiledema e ingurgitamento venoso ao fundo de olho	Cianeto, inalantes, gases, vapores e monóxido de carbono
Síndrome convulsiva ■ Convulsão	Antidepressivos tricíclicos, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, cocaína, fenotiazinas, inseticidas organofosforados, isoniazida, lítio, monóxido de carbono, salicilatos e teofilina
Síndrome bradicárdica ■ Bradicardia, hipotensão, vômitos	Amiodarona, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, carbamatos, digitálicos e organofosforados
Intoxicação com sangramento ■ Pode causar alteração da coagulação (TP/INR) 24 a 72 horas após a ingestão ■ Pode levar a sangramento em pele, mucosas, TGI, SNC, cavidades e articulações	Antagonistas da vitamina K (alguns venenos para ratos) e varfarina sódica
Intoxicação sem efeito inicial no SNC	Digitálicos, imunossupressores, inibidores da MAO, salicilatos, varfarina sódica, substâncias de liberação lenta (teofilina, carbamazepina, lítio) e substâncias de início retardado (Quadro 2)
Síndrome "simpaticolítica" ■ Taquicardia, hipotensão, pele quente (vasodilatadores) ■ Bradicardias com inotrópicos/cronotrópicos negativos ■ Pode causar rebaixamento do nível de consciência ■ Pistas: pouca alteração do SNC e profunda alteração cardiovascular	Alfa e betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, clonidina
Síndrome de abstinência ■ Difícil diferenciar se é excesso da droga ou se é abstinência à droga ■ Agitação, sudorese, tremor, taquicardia, taquipneia, midríase, ansiedade, confusão ■ Casos mais graves: alucinações, convulsões, arritmias	Álcool etílico, antidepressivos, cocaína, fenobarbital, hipnótico-sedativos e opioides

Diagnóstico e exames complementares

Na grande maioria das intoxicações, nenhum exame adicional é necessário. Entretanto, em algumas situações, podem ser necessários exames gerais, como hemograma, glicemia, eletrólitos, gasometria, função hepática, função renal, urina e outros (Quadro 3). Eventualmente, na dosagem das substâncias tóxicas podem ser necessários: testes quantitativos ou qualitativos. Este último é conhecido como *screening* toxicológico e tem valor limitado na maioria dos casos, pois o tratamento é de suporte e geralmente não afetado pela identificação do agente ingerido. O *screening* qualitativo tem maior utilidade quando a substância ingerida é desconhecida, em casos de ingestões de múltiplas substâncias e quando os achados clínicos não são compatíveis com a história[17,18]. Por outro lado, a dosagem sérica quantitativa apenas é útil em situações em que exista uma relação entre nível sérico, toxicidade e tratamento (Quadro 4).

Hipótese diagnóstica *vs.* exames complementares específicos

Eletrocardiografia: quando alterado, pode indicar alguns agentes (p. ex., antidepressivos tricíclicos, antiarrítmicos, betabloqueadores) e a gravidade de uma determinada intoxicação com risco de óbito (Figura 1).

Radiografia simples: pode diagnosticar aspiração, edema pulmonar não cardiogênico, pneumomediastino (ruptura de esôfago), abdome agudo. Raramente pode ser útil

Quadro 2. Tóxicos que podem ter início de ação retardado

Agentes antitumorais	Colchicina
Digoxina	Etilenoglicol
Metais pesados	Metanol
Paracetamol	Salicilatos
Tetracloreto de carbono	Liberação lenta (p. ex., teofilina, carbamazepina, fenitoína, lítio etc.)

Quadro 3. Grupos que necessitam de exames complementares

Pacientes sintomáticos ou com comorbidades significativas
Identidade da substância ingerida é desconhecida
Tóxicos com potencial significativo de manifestações sistêmicas
Ingestão intencional (tentativa de suicídio)

Quadro 4. Tóxicos que podem ser dosados

Antiarrítmicos	Anticonvulsivantes
Barbitúricos	Carboxiemoglobina
Digoxina	Teofilina
Etilenoglicol	Lítio
Metanol	Paracetamol
Paraquat (herbicida)	Salicilatos

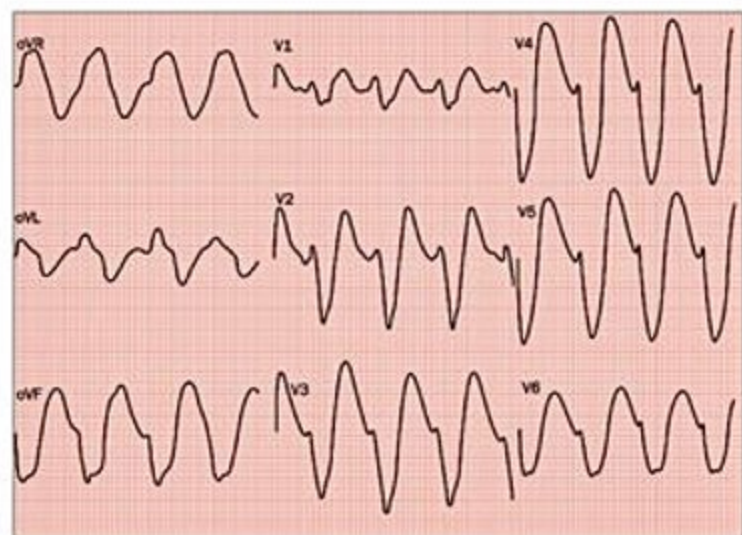



Figura 1. Figura sugere intoxicação por tricíclico (ausência de onda P e QRS muito alargado).

Figura 2. A: Radiografia de abdome – ingestão de "cápsulas de cocaína" para tráfico de drogas. B: "Pacote" cheios de cocaína retirados do paciente.

para detectar metais pesados, substâncias radiopacas ou pacotes ingeridos no tráfico de drogas (Figura 2).

Gasometria: pode ser necessária em pacientes com hipóxia, evidência de hipoventilação, hiperventilação e para detectar acidose ou distúrbios mistos. Nesta última situação pode dar pistas da causa da intoxicação. Em qualquer paciente comatoso no pronto-socorro, que não tem um diagnóstico óbvio, deve-se pensar em intoxicação exógena. O achado de acidose metabólica grave deve apontar para metanol, etilenoglicol e salicilatos. São tóxicos com grande chance de levar a óbito e que têm tratamento específico. Indivíduos com acidose metabólica persistente necessitam de observação cuidadosa e investigação da causa da acidose (Quadro 5).

Lactato arterial: quando aumentado, pode indicar que o tóxico está levando à diminuição da perfusão periférica (hipovolemia, choque) à insuficiência de múltiplos órgãos ou às convulsões reentrantes. Os tóxicos que podem causar acidose metabólica primariamente com lactato muito elevado são metformina e monóxido de carbono (Figura 3).

Gap osmolar (diferença entre a osmolalidade medida no plasma e a calculada):

- Normal: sugere metformina, monóxido de carbono, salicilatos e formaldeído.
- Aumentado (maior que 10): ocorre com várias substâncias pequenas, como álcool etílico, metanol, etilenoglicol, acetona e ácido valproico.

Quadro 5. Abordagem da acidose metabólica na intoxicação

Hipóteses: salicilatos, metanol, etilenoglicol, metformina, álcool etílico, monóxido de carbono ou cianeto
Solicitar a osmolalidade sérica efetivamente medida (pela depressão de ponto de congelamento) e calcular a osmolalidade sérica estimada (2 x Na^+ sérico + glicemia/18 + ureia/6)
Calcular o *gap* osmolar (osmolalidade medida – osmolalidade estimada)
Dosar o lactato sérico arterial
Pesquisar cristais de oxalato na urina

Ânion *gap* aumentado: achado esperado nas intoxicações exógenas que cursam com acidose metabólica.

Cetose:

- Ausente: sugere metanol e etilenoglicol.
- Presente: formaldeído, salicilatos, acetona, álcool etílico e ácido valproico.

Cristais de oxalato na urina sugerem etilenoglicol.

Diagnóstico diferencial

Qualquer doença de manifestação aguda entra no diagnóstico diferencial de uma intoxicação exógena aguda. Da mesma forma, qualquer paciente que chega ao pronto-socorro com uma doença aguda deve ser incluído no diagnóstico diferencial de intoxicação exógena.

Ânion *gap*
Aumentado
Diminuído
Lactato
Normal
Bromo
Iodo
Lítio
Aumentado
Cetose
Asfixiante
Metformina
Convulsões
Choque
Propilenoglicol
Sim
Não
Etilenoglicol
Metanol
Aumentado
(> 10)
Salicilato
Acetona
Isopropanol
Cetoacidose
alcóolica
Gap **osmolar**
Normal

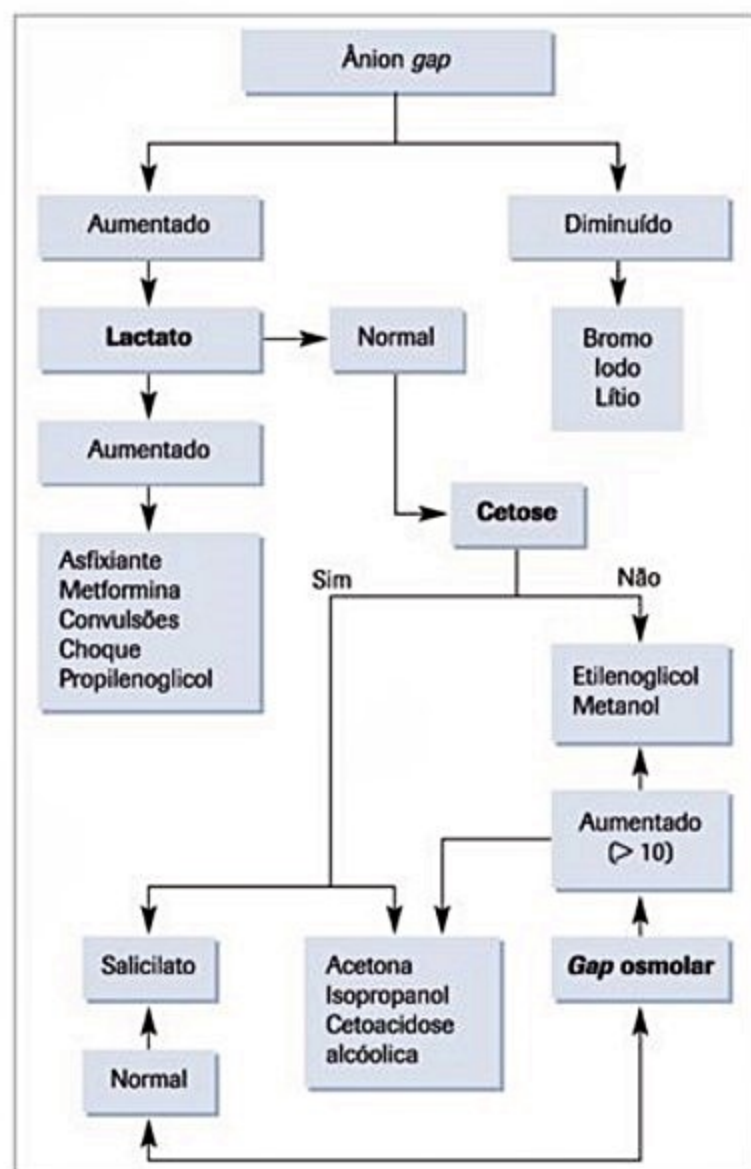



Figura 3. Abordagem da acidose metabólica na intoxicação.

Intoxicação exógena pode ser confundida com várias outras doenças ou pode coexistir com elas, sobretudo trauma cranioencefálico. Alguns diagnósticos diferenciais incluem:

- Traumas: especialmente de coluna cervical e cranioencefálico.
- Infecções: meningite, encefalite, abscesso cerebral, sepse.
- Lesões do sistema nervoso central: acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico, hematoma subdural, tumor.
- Distúrbios metabólicos: hipercalcemia, hiponatremia, uremia, insuficiência hepática, hipoglicemia, hiperglicemia, cetoacidose diabética.
- Outros: síndromes hipertérmicas, transtornos psiquiátricos, hipotireoidismo, hipertireoidismo, anafilaxia, doença coronariana isquêmica, embolia pulmonar, arritmias.

Tratamento

De maneira geral, deve-se tratar pacientes com intoxicação exógena aguda da mesma maneira que outras doenças ameaçadoras à vida, seguindo os princípios do suporte avançado de vida cardiológico (ACLS), pois, algumas vezes, nada se sabe de história clínica do paciente, o qual já chega ao pronto-socorro confuso, agitado ou mesmo em coma (Quadro 6). Isso implica que todos os pacientes que dão entrada no pronto-socorro devem ter como diagnóstico diferencial uma intoxicação exógena (Figura 4).

Se a intoxicação ocorreu através da pele, devem ser retiradas todas as roupas do paciente e quaisquer resíduos, além de lavar copiosamente a pele; se foi por via ocular, lavar os olhos com soro fisiológico e solicitar avaliação imediata do oftalmologista. Entretanto, a maioria das intoxicações no pronto-socorro envolve o trato gastrintestinal, e as medidas possíveis são: carvão ativado, lavagem gástrica, irrigação intestinal, hiper-hidratação e alcalinização da urina.

A indução de vômitos não é mais recomendada em pronto-socorro (p. ex., xarope de ipeca)[19].

É importante lembrar que, a maioria dos pacientes que procuram o pronto-socorro com uma intoxicação exógena, são necessários apenas um detalhado exame físico e uma observação cuidadosa. Algumas vezes, especialmente na primeira hora da ingestão e quando a substância é potencialmente tóxica ou desconhecida, pode-se indicar lavagem gástrica e/ou carvão ativado. Em situações especiais (teofilina, fenobarbital, substâncias de liberação entérica ou de liberação prolongada), o carvão ativado em múltiplas doses (0,5 g de carvão/kg de peso a cada 4 horas) pode aumentar a eliminação e deve ser considerado. Muito menos comum é a necessidade de procedimentos dialíticos[20,21].

Lavagem gástrica[22]

Método de utilização: passagem de uma sonda orogástrica de grosso calibre; colocar o paciente em decúbito lateral esquerdo com a cabeça em nível levemente inferior ao corpo; através da sonda, administram-se pequenos volumes de soro fisiológico (100 a 250 mL por vez) mantendo a sonda aberta, em posição inferior ao paciente. Após isso, deve-se aguardar o retorno do conteúdo gástrico, com o intuito de remover substâncias tóxicas presentes no estômago. Realizam-se sucessivas lavagens

Quadro 6. Princípios gerais no manejo de uma intoxicação exógena
Reconhecer uma intoxicação
Identificar o tóxico
Avaliar o risco da intoxicação
Avaliar a gravidade do paciente e estabilizá-lo clinicamente
Avaliar se há antídoto e se ele está indicado
Diminuir a absorção do tóxico
Aumentar a eliminação do tóxico
Prevenir nova exposição: avaliação psiquiátrica

ABCD primário

- **Vias aéreas:** se estão pérvias e/ou apresentam corpo estranho
- **Respiração (*breathing*):** avaliar padrão respiratório, sua frequência e sua adequação
- **Circulação:** checar pulso
  - Se não houver pulso central, imediatamente colocar as pás do desfibrilador para checar o **ritmo**
  - Se houver pulso central, avaliar **glicemia** capilar e necessidade de **antídotos**
- **D:** pode ser desfibrilação ou antídotos

ABCD secundário

- **Vias aéreas:** se não houver boa ventilação ou se não for possível proteger as vias aéreas (paciente com rebaixamento do nível de consciência) e não houver possibilidade de reversão dos efeitos do tóxico imediatamente (antídotos), realizar entubação orotraqueal
- **Respiração (*breathing*):** se for entubado, avaliar ventilação (ausculta do epigástrio, hemitórax esquerdo, hemitórax direito)
- **Circulação:** avaliar necessidade de volume com ou sem droga vasoativa
- **D:** diagnóstico diferencial → avaliar causa da alteração encontrada

Figura 4. Abordagem inicial do paciente com intoxicação exógena.

até que o conteúdo gástrico não mais retorne (i. e., há retorno apenas do soro).

Eficácia do procedimento: estudos experimentais e em voluntários mostram que a eficácia da lavagem gástrica depende do tempo da ingestão do tóxico. A recuperação média do material ingerido é de 90% quando realizada até 5 minutos após a ingestão; cerca de 45% quando realizada até 10 minutos após a ingestão e de 30% aos 19 minutos. Aos 60 minutos da ingestão, um estudo mostrou redução de 32% no nível sérico da substância ingerida ao passo que outro mostrou redução de apenas 8%. Após 60 minutos da ingestão, raramente há indicação de se proceder lavagem gástrica.

Complicações não são frequentes, entretanto, podem piorar o prognóstico do paciente: aspiração, hipóxia, laringoespasmo com necessidade de intubação orotraqueal, laceração de vias aéreas, lesão esofágica, perfuração gástrica, hemorragia, mediastinite, indução de reflexo vagal (com bradicardia e hipotensão) e vômitos. O risco é maior em pacientes agitados.

Com base nesses fatos, a lavagem gástrica não deve ser indicação de rotina. Deve-se indicá-la em intoxicações exógenas que preencham todos os seguintes critérios[22]:

- Tempo de ingestão menor que 1 hora.
- Substância potencialmente tóxica ou desconhecida.
- Sem contraindicações à lavagem gástrica (Quadro 7).

Quadro 7. Contraindicações à lavagem gástrica

Rebaixamento do nível de consciência com perda dos reflexos de proteção das vias aéreas. Nesse caso, deve-se entubar o paciente antes de realizar a lavagem gástrica
Ingestão de substâncias corrosivas como ácidos ou bases
Ingestão de hidrocarbonetos
Risco de hemorragia ou perfuração do trato gastrintestinal, inclusive cirurgia recente ou doenças preexistentes

Carvão ativado[23,24]

Método: o carvão ativado tem grande capacidade de adsorver várias substâncias e prevenir a sua absorção sistêmica. A dose recomendada é de 1 g de carvão/kg de peso corporal (25 a 100 g). Deve-se diluir o carvão em água ou soro fisiológico e associar catárticos (manitol a 20%, 100 mL, ou sorbitol a 70%, 20 a 25 mL), geralmente na proporção de 8:1 (i. e., 8 mL de solução para cada grama de carvão). Este último é o mais recomendado, não por aumentar a eficácia do carvão, mas por evitar constipação. Quando indicado em múltiplas doses, recomenda-se carvão não associado a catárticos, nas doses subsequentes, 0,5 g de carvão/kg de peso a cada 4 horas.

Eficácia: estudos em animais e voluntários humanos mostraram que o carvão reduziu em 73% a absorção de tóxicos quando administrado nos primeiros 5 minutos; 51% em 30 minutos e 36% em 60 minutos. O carvão reduz, em média, 69% a absorção de substâncias tóxicas quando administrado até 30 minutos da ingestão. Essa redução foi de 34% quando o carvão foi usado na primeira hora da ingestão. Geralmente após 2 horas da ingestão, o carvão é ineficaz.

Complicações: raras, especialmente quando o carvão é usado sem sonda orogástrica. As principais são: aspiração, vômitos, constipação e obstrução intestinal. As contraindicações ao carvão estão descritas no Quadro 8.

Quadro 8. Contraindicações ao carvão ativado
Rebaixamento do nível de consciência com perda dos reflexos de proteção das vias aéreas. Nesse caso, deve-se entubar o paciente antes de usar o carvão
Ingestão de substâncias corrosivas como ácidos ou bases
Ingestão de hidrocarbonetos
Risco de hemorragia ou perfuração do trato gastrintestinal, inclusive cirurgia recente ou doenças preexistentes
Ausência de ruídos gastrintestinais ou obstrução
Substâncias que não são adsorvidas pelo carvão: álcool, metanol, etilenoglicol, cianeto, ferro, lítio e flúor

Estudos que avaliaram carvão *vs.* lavagem gástrica mostraram que o carvão é melhor ou, na pior hipótese, semelhante à lavagem gástrica, com menos complicações. Na maioria das situações encontradas em pronto-socorro, o carvão é prescrito em dose única; entretanto, em situações selecionadas, pode ser usado em múltiplas doses, a cada 4 horas (Quadro 9).

Irrigação intestinal[26]

Método: uma solução é administrada através de sonda nasogástrica, habitualmente a uma taxa de 1.500 a 2.000 mL/hora. O objetivo é que a mesma solução administrada pela sonda seja recuperada por via retal e, com isso, haja uma limpeza "mecânica" do trato gastrintestinal. A solução mais usada é o polietilenoglicol, que tem composição osmótica e eletrolítica semelhante ao plasma, para diminuir a chance de distúrbios sistêmicos.

Indicação: muito raramente esse método é usado para diminuir a absorção de tóxicos. É útil para indivíduos que ingeriram grandes doses de ferro ou outros metais pesados e para expelir pacotes ingeridos por pessoas para o tráfico de drogas. Além dessas situações excepcionais, não se recomenda seu uso rotineiro.

Diurese forçada e alcalinização da urina[27]

Hiper-hidratação: soro fisiológico, para adultos, 1.000 mL a cada 6 ou 8 horas. Pode-se aumentar o volume até alcançar um débito urinário de 100 a 400 mL/hora. Cuidado com sobrecarga de volume e congestão pulmonar. Os principais tóxicos que têm sua excreção aumentada com hiper-hidratação são: álcool, brometo, cálcio, flúor, lítio, potássio e isoniazida.

Alcalinização da urina: manter o pH urinário maior que 7,5. Preparar uma solução com 850 mL de soro glicosado a 5% + 150 mL de bicarbonato de sódio 8,4% (150 mEq de bicarbonato). Essa solução alcaliniza a urina e tem concentração fisiológica de sódio (0,9%). Se não houver contraindicação, é preciso infundir 1 L dessa solução a cada 6 a 8 horas e monitorar o pH urinário. A alcalinização da urina aumenta a excreção de fenobarbital, salicilatos, clorpropamida, flúor, metotrexato e sulfonamidas.

Métodos dialíticos

Hemodiálise clássica é o método mais usado e disponível, embora existam a hemofiltração (HF) e a hemoperfusão (HP).

Apesar de raramente ser necessária, a diálise tem importante papel em algumas intoxicações exógenas e pode salvar a vida do paciente. Sempre consulte se há ou não indicação de diálise em qualquer doente com uma intoxicação exógena (Quadros 10 e 11)[1-3].

Tratamento das emergências relacionadas aos tóxicos[26-28]

Não se deve esquecer que o suporte clínico e o tratamento imediato das complicações são etapas essenciais e prioritárias no manejo das intoxicações exógenas (Quadro 12). Habitualmente, em poucas horas ou poucos dias a intoxicação está resolvida e o paciente, de forma geral, tem excelente prognóstico.

Quadro 9. Carvão em múltiplas doses[23]
Princípios: não deve haver contraindicação (Quadro 8) e a intoxicação é grave ou esperada por ser grave
Principais tóxicos: fenobarbital, ácido valproico, carbamazepina, teofilina, substâncias de liberação entérica ou de liberação prolongada

Quadro 10. Princípios para indicação de diálise
A intoxicação é grave ou tem um grande potencial para tal. Isso inclui pacientes que continuam a piorar apesar do suporte agressivo
Intoxicação grave e paciente com disfunção na metabolização do tóxico (insuficiência hepática e/ou renal)
Pacientes ainda estáveis, mas com a concentração sérica de um determinado tóxico potencialmente fatal ou com capacidade de causar lesões graves ou irreversíveis
O tóxico é significativamente retirado do paciente com a diálise

Quadro 11. Hemodiálise e hemoperfusão

Hemodiálise	Hemoperfusão
Barbitúricos	Ácido valproico
Bromo	Barbitúricos
Etanol	Carbamazepina
Etilenoglicol	Cloranfenicol
Hidrato de cloral	Disopiramida
Lítio	Fenitoína
Metais pesados	Meprobamato
Metanol	Paraquat
Procainamida	Procainamida
Salicilato	Teofilina
Teofilina	

Quadro 12. Emergências cardiovasculares

Tipo de emergência	Tratamento	Contraindicação (se usar, ter cautela)
Bradicardia	Marca-passo Glucagon* Glicose e insulina* Cálcio* Epinefrina	Isoproterenol Marca-passo profilático
Taquicardia	Benzodiazepínico Nitroglicerina Nitroprussiato Labetalol	Betabloqueador Cardioversão elétrica Adenosina
Arritmias	Bicarbonato de sódio Lidocaína	Procainamida
Hipertensão	Benzodiazepínico Nitroglicerina Nitroprussiato	Betabloqueador isoladamente
SCA	Benzodiazepínico Nitroglicerina AAS Heparina Considerar reperfusão	Betabloqueador isoladamente
Choque	Epinefrina Norepinefrina Dopamina Glucagon* Glicose e insulina* Cálcio*	Isoproterenol Evitar cálcio, se suspeita de intoxicação digitálica
Colinérgico	Atropina Pralidoxina	Succinilcolina
Anticolinérgico	Benzodiazepínico Fisostigmina**	Antipsicóticos
Opioide	Naloxona Suporte ventilatório	Não usar naloxona, se crise epiléptica induzida por meperidina

* Intoxicações por betabloqueadores e bloqueadores de canais de cálcio.
** Não usar na intoxicação por antidepressivos tricíclicos.

Depressão do centro respiratório

Podem ocorrer com vários agentes, sobretudo opioides e hipnótico-sedativos. É muito importante avaliar periodicamente a adequação da ventilação e da capacidade de proteger as vias aéreas.

É importante lembrar que o flumazenil não deve mais fazer parte de protocolos rotineiros para coma. Não deve ser usado em doentes com história de convulsão e na coexistência de intoxicação ou uso de antidepressivos tricíclicos.

Como regra geral, deve-se avaliar a necessidade de intubação precoce em pacientes com incapacidade de proteger as vias aéreas ou escala de coma de Glasgow < 8. Contudo, em duas situações pode não ser necessária a intubação orotraqueal:

Rebaixamento do nível de consciência e pupilas mióticas: pode ter como causa os opioides; nessa condição, pode-se tentar a naloxona IV, IM ou SC, iniciando com 0,4 a 0,8 mg IV lentamente – a dose pode ser repetida. Geralmente doses maiores que 10 mg são ineficazes. As complicações da naloxona são raras (< 2%) e incluem edema pulmonar, arritmias, agitação e abstinência. Dependentes de opioides devem receber 0,1 mg a cada 30 a 60 segundos até obter uma resposta clínica.

Rebaixamento do nível de consciência em intoxicação por benzodiazepínico: é uma intoxicação comum no nosso meio e de maior gravidade com benzodiazepínicos de ação rápida (midazolam). Se houver rebaixamento significativo (escala de coma de Glasgow ≤ 8) ou incapacidade de proteção das vias aéreas, deve-se tentar o flumazenil (0,1 a 0,2 mg IV em 30 a 60 segundos, repetir 0,1 a 0,2 mg EV a cada minuto, até uma dose de 2 mg). As complicações do flumazenil são raras, mas graves, as quais incluem convulsões e grave síndrome de abstinência.

Bradicardia com alteração hemodinâmica

As principais etiologias e os tratamentos recomendados, respectivamente, são:

- Carbamato e organofosforado: respondem muito bem à atropina. Iniciadas com doses de 2 a 4 mg, podendo ser necessário altas doses do fármaco. Em algumas si-

tuações, é preciso prescrever pralidoxima (regenerador da colinesterase).

- Digoxina: pode causar bradicardia, arritmias ventriculares e mesmo bloqueio atrioventricular (Figura 5). O tratamento de escolha é anticorpo antidigoxina. Pode necessitar de marca-passo externo ou mesmo transvenoso. Não se recomenda marca-passo transvenoso profilático, pois a ponta do marca-passo pode estimular arritmias. Em situações de bradicardia não responsiva ao marca-passo, pode-se usar doses altas de agentes com atividade beta-agonista (dopamina).
- Betabloqueadores: podem responder ao glucagon (iniciar com 1 a 2 mg IM) e, eventualmente, iniciar agentes com atividade beta-agonista.
- Bloqueadores dos canais de cálcio: especificamente, verapamil ou diltiazem; podem responder ao gluconato de cálcio.

Taquicardia com alteração hemodinâmica

Síndrome anticolinérgica aguda "pura": pode necessitar de fisostigmina (deve-se iniciar com 1 a 2 mg). Entretanto, raramente é necessário usá-la.

Catecolaminérgicos (anfetamina, cocaína): o tratamento inicial é um benzodiazepínico (lorazepam ou diazepam). É preciso usar doses sucessivas até o paciente ficar calmo, mas deve-se evitar depressão significativa do nível de consciência. Raramente, podem ser necessários antagonistas catecolaminérgicos mistos, como o labetalol. Evite usar betabloqueadores puros, como o propranolol, pois podem aumentar paradoxalmente a pressão arterial.

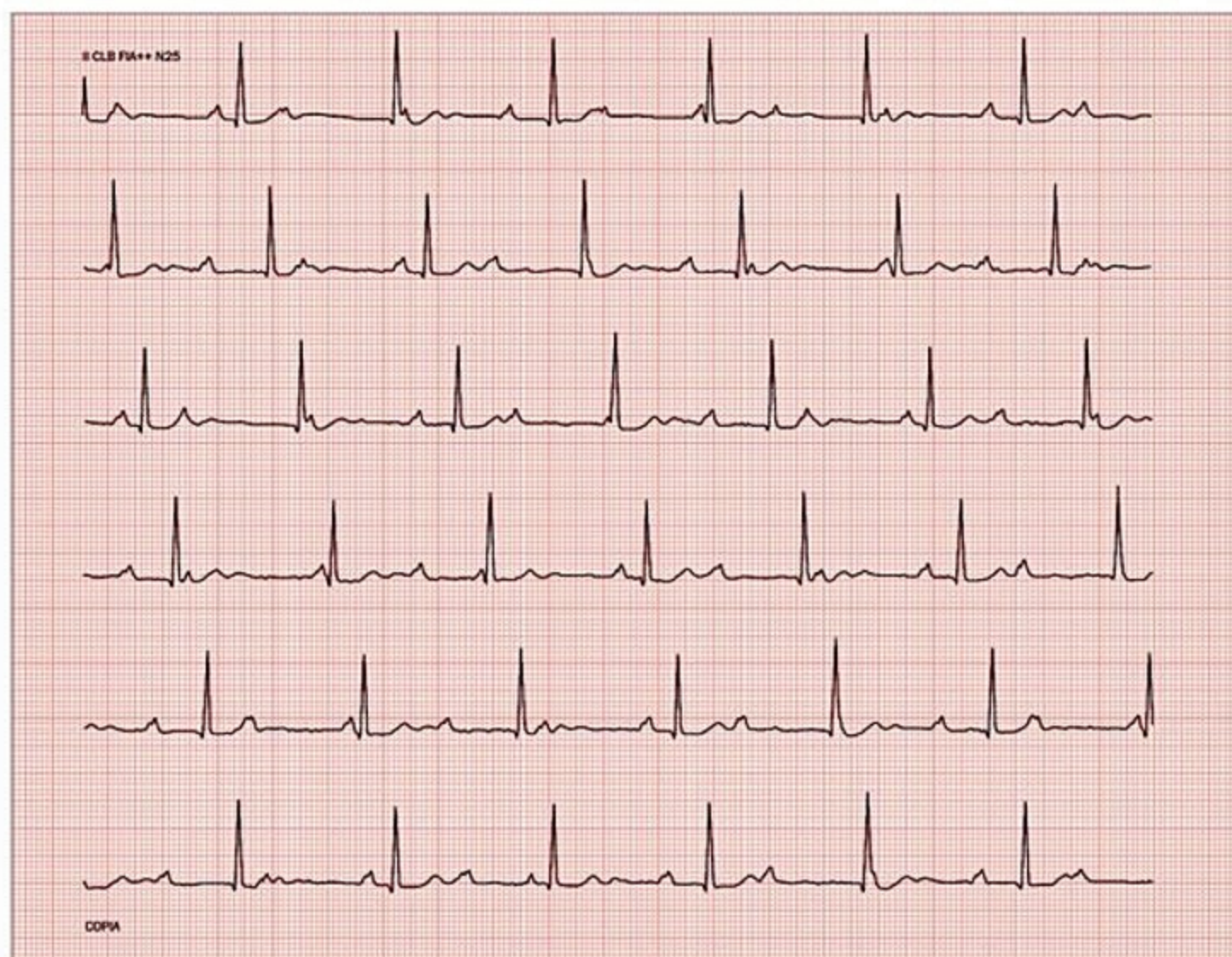
Evite medicações de ação rápida (p. ex., adenosina) ou cardioversão elétrica, por conta da alta taxa de recidiva da arritmia em taquicardias induzidas por tóxicos.

Emergências hipertensivas

O tratamento de escolha é com benzodiazepínico. Na maioria das vezes, com controle da agitação do paciente, a pressão arterial tende à normalidade.

A medicação de segunda escolha é o nitroprussiato, e raramente pode ser necessário o labetalol. Os betabloqueadores "puros" são contraindicados pelo menos quando usados isoladamente.

Síndromes coronárias agudas

O tratamento é semelhante ao descrito para emergências hipertensivas. Estudos com cineangiocoronario-

■ **Figura 5.** Bloqueio atrioventricular total.

grafia mostraram que nitroglicerina e fentolamina (alfa-bloqueador) são capazes de reverter o vasoespasmo ocasionado pelos catecolaminérgicos. Portanto, o tratamento de eleição é benzodiazepínico com nitroglicerina.

Se houver elevação do segmento ST e não reverter com nitroglicerina, deve-se realizar uma cineangiocoronariografia imediatamente. Se um centro de hemodinâmica não estiver disponível e se não houver hipertensão significativa, pode-se tentar trombólise química.

Prolongamento do intervalo QRS

O tratamento consiste em carga de sódio + alcalinização da urina. Pode-se prescrever um *bolus* de bicarbonato de sódio (1 a 2 mEq/kg de peso) em 30 a 60 minutos; deixe uma solução de manutenção para manter o pH sérico > 7,5. Sugere-se adicionar 150 mEq de bicarbonato de sódio (8,4%) a 850 mL de solução (água ou soro glicosado a 5%). Essa solução consegue alcalinizar o sangue ao mesmo tempo em que fornece sódio. A velocidade de infusão depende do estado cardiovascular prévio e da monitoração do pH. Em geral, 3 a 4 L/dia.

Hipotensão

Imediatamente, deve-se fornecer cristaloide em dois acessos calibrosos. Se persistir hipotenso, inicie agentes vasoativos.

Uma fraca evidência suporta dopamina como medicação inicial. Caso o paciente persista hipotenso, é preciso iniciar noradrenalina. Obviamente, em algumas situações, deve-se proceder ao tratamento da causa de base.

Caso o tóxico em questão tiver antídoto, ele deve ser imediatamente prescrito: gluconato de cálcio (intoxicação por antagonistas do cálcio), glucagon (betabloqueador).

Se a causa for bradicardia refratária ou BAV de 3º grau, considere marca-passo imediatamente.

Se houver uma taquiarritmia, considere cardioversão elétrica.

Em choques refratários, um cateter de Swan-Ganz deve ser inserido imediatamente, se disponível. A intoxicação exógena pode alterar a resistência periférica, o inotropismo, o cronotropismo e a resistência venosa, dificultando o manejo empírico.

Taquicardia ventricular monomórfica (TV) e fibrilação ventricular (FV)

Obviamente, em qualquer TV sem pulso ou FV, deve-se imediatamente desfibrilar com 360 J (monofásico ou energia máxima do bifásico).

Se o paciente apresentar uma TV monomórfica (Figura 6) e permanecer hemodinamicamente estável, deve-se prescrever um antiarrítmico, mas não se sabe qual é o melhor. O antiarrítmico recomendado (fraco nível de evidência) é a lidocaína. A fenitoína, antes usada nessa situação, não deve ser mais indicada. Também não se recomenda o uso de procainamida.

Taquicardia ventricular polimórfica (*torsade de pointes*) (Figura 7)

Paciente sem pulso central: desfibrilação imediata.

Deve-se corrigir imediatamente, se presentes, hipoxemia, hipocalemia e hipomagnesemia. O melhor tratamento não se conhece e as determinações são classe indeterminada. Entretanto, é recomendado:

- Sulfato de magnésio: mesmo que a concentração sérica de magnésio não esteja baixa, com dose de 1 a 2 g EV em 5 a 10 minutos.
- Lidocaína: resultados mistos, mas pode-se indicá-la.
- Aumento da frequência cardíaca (*overdrive pacing*) acima daquela apresentada pelo paciente com marca-passo.

Parada cardiorrespiratória (PCR)

Das causas de PCR relacionadas às intoxicações têm melhor prognóstico que as demais: em uma média de seis estudos, 24% dos pacientes tiveram longa taxa de sobrevida.

TV sem pulso e FV: desfibrilação imediata. Especialmente com os catecolaminérgicos, ou a desfibrilação não terá êxito, ou ela recorrerá precocemente. Em FV resistente, não se sabe o valor da epinefrina, e, quando for usada, é preciso evitar altas doses e aumentar o intervalo entre as doses.

No suporte avançado de vida cardiológico (ACLS), após 20 a 30 minutos de reanimação, suspendem-se os esforços, exceto se houver evidência de viabilidade cerebral (raríssimo). Entretanto, em PCR relacionadas às intoxicações, podem-se prolongar esses esforços, principalmente quando houver hipotermia.

Doação de órgãos: não realizar provas clínicas de morte nem eletroencefalograma em vigência de uma intoxicação aguda, pois não tem valor. Após resolução da intoxicação, podem e devem-se realizar provas de morte encefálica e contatar a central de procura de órgãos, se positivas.

Insuficiência respiratória aguda

Insuficiência respiratória pode complicar várias intoxicações e precisa ser resolvida o mais rápido possível. Muitas vezes, um cateter ou máscara de oxigênio é tudo o que se necessita; entretanto, a hipóxia persistente necessita de suporte ventilatório.

Grande cuidado deve ser tomado com pacientes vítimas de intoxicação por monóxido de carbono: o oxímetro de pulso pode mostrar uma saturação de oxigênio normal e o doente, na verdade, pode estar com grave hipoxemia.

Não se deve-se postergar a intubação orotraqueal quando necessária: o suporte clínico é uma das etapas mais importantes no manejo de pacientes com intoxicação exógena. Situações que podem necessitar de intubação orotraqueal e ventilação mecânica:

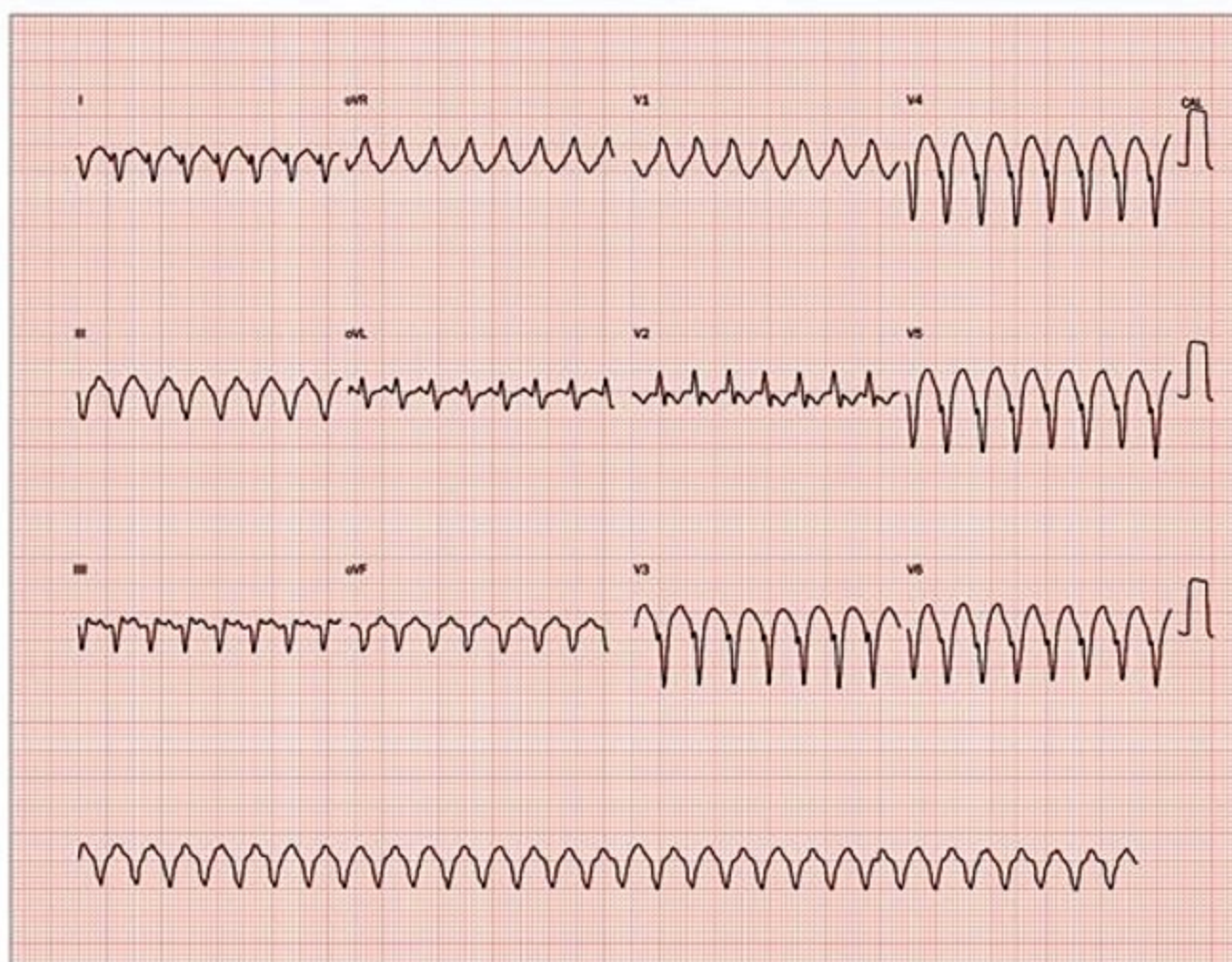



Figura 6. Taquicardia ventricular sustentada.

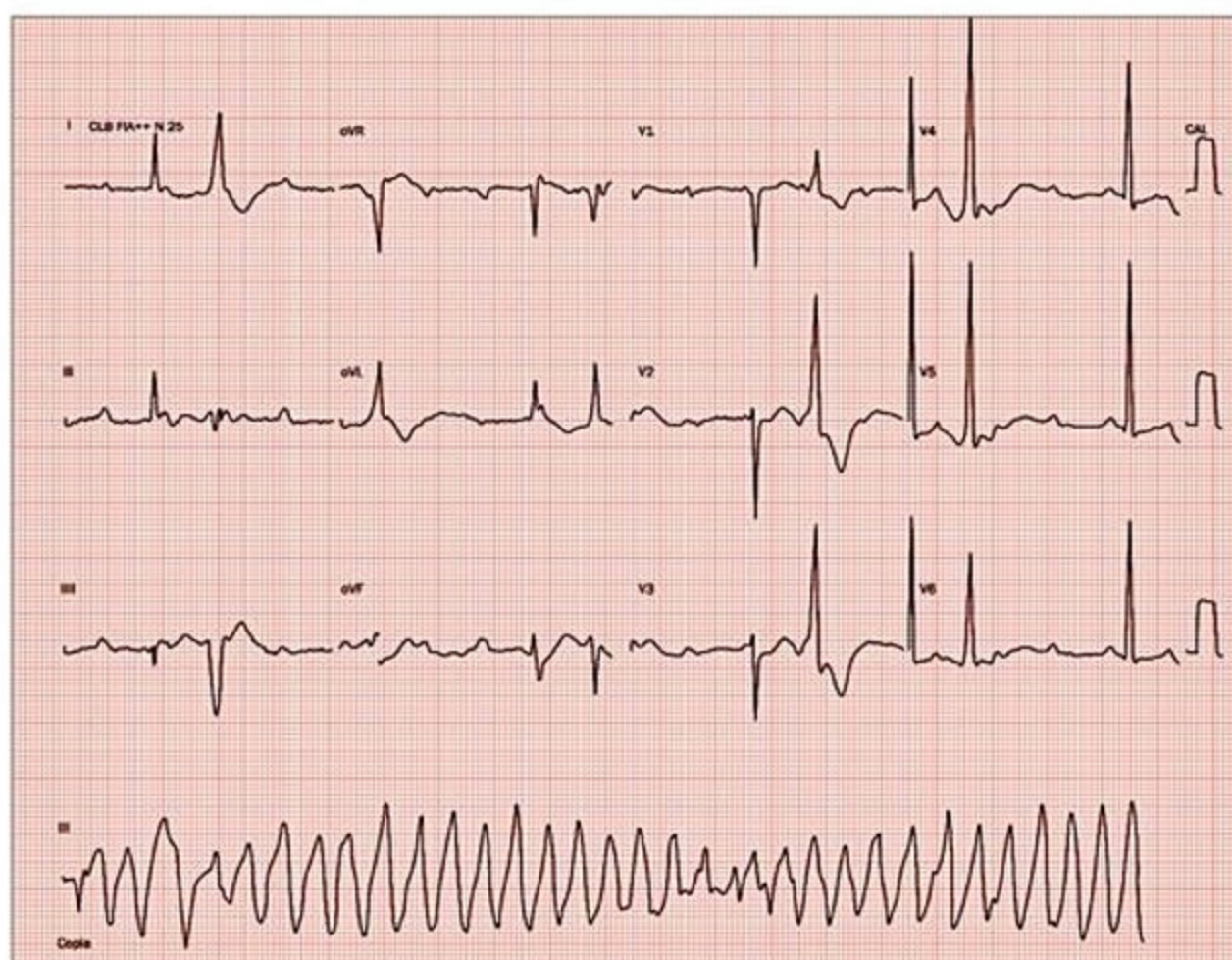



Figura 7. Taquicardia ventricular tipo *torsade de pointes*.

- Convulsões reentrantes.
- Incapacidade de proteger vias aéreas.
- Hipoxemia refratária a oxigênio por máscara.

Insuficiência respiratória ocorre com mais frequência em decorrência de edema pulmonar não cardiogênico ocasionado por opioides, organofosforados, cianeto, monóxido de carbono, salicilatos ou hipnótico-sedativos.

Rebaixamento do nível de consciência

Deve-se realizar imediatamente uma glicemia capilar (dextro); se houver hipoglicemia, prescrever glicose a 50% (100 mL IV). Forneça oxigênio e mantenha a saturação de oxigênio maior que 92%.

Nesse momento, é preciso avaliar se é possível usar um antídoto. Nos Estados Unidos, recomenda-se prescrever naloxona em pacientes com rebaixamento do nível de consciência. Não se recomenda o uso rotineiro. Considere usá-lo quando houver rebaixamento com pupilas mióticas.

Se o paciente não conseguir proteger vias aéreas ou escala de coma de Glasgow < 8, e não for possível usar um antídoto, deve-se realizar intubação orotraqueal e ventilação mecânica. É importante evitar pneumonia aspirativa, pois está associada a pior prognóstico.

Hipoglicemia

Deve-se administrar solução de glicose endovenosa na presença de hipoglicemia (glicemia capilar menor que 70 mg/dL). A dose recomendada é de 60 a 100 mL de glicose a 50%. O glucagon (1 mg IM, SC) pode ser usado quando não se conseguir rapidamente um acesso venoso. Deve-se prescrever 100 mg de tiamina IM concomitante a glicose nos pacientes desnutridos e alcoólatras.

Convulsões induzidas por tóxicos

É preciso ter muito cuidado com lesões em SNC (traumas, hematomas e acidente vascular cerebral) em pacientes com convulsões, mesmo com conhecida intoxicação. Nada garante que não possa ter ocorrido um trauma.

Convulsão induzida por tóxico geralmente é mais difícil de se controlar. A medicação inicial, durante a crise, é diazepam IV (5 a 10 mg); que pode ser repetido várias outras vezes. O próximo passo, em intoxicações exógenas, é prescrever fenobarbital para um controle mais prolongado; a dose é de 10 a 20 mg IV lentamente (máximo de 50 a 75 mg/min) (Quadro 13).

Se o tóxico em questão tiver antídoto, este deve ser iniciado imediatamente, exceto se houver contraindicação. Um exemplo é a intoxicação com isoniazida, no qual o uso da vitamina B6 é essencial para cessar as crises convulsivas.

A fenitoína é menos útil para o tratamento de convulsões relacionadas a intoxicações.

Obviamente, deve-se sempre excluir hipoglicemia como causa potencial das crises convulsivas e corrigir a glicemia rapidamente, se este for o diagnóstico.

Quadro 13. Tratamento das convulsões relacionadas aos tóxicos
Durante o episódio convulsivo: benzodiazepínico: diazepam 5 a 10 mg intravenoso. Pode-se repetir a dose várias vezes, se necessário
Avaliar se há antídoto; se houver, administrá-lo (cuidado se houver contraindicação)
Convulsões recidivantes ▪ Fenobarbital: usar 10 a 20 mg/kg e manter 100 mg/dia com monitoração do nível sérico. Geralmente é a medicação mais indicada em intoxicações ▪ Fenitoína: usar 15 a 20 mg/kg e manter 100 mg a cada 8 horas com monitoração do nível sérico. Especialmente útil em intoxicações por betabloqueadores e antidepressivos tricíclicos
Convulsões persistentes (*status epilepticus*) ▪ Benzodiazepínicos + fenobarbital + fenitoína ▪ Se persistir com convulsões, realizar intubação orotraqueal: deixar o paciente sedado (midazolam intravenoso contínuo) e administrar um bloqueador neuromuscular não despolarizante (p. ex., pancurônio, atracúrio, vecurônio). Nesse caso, é imprescindível monitorar com eletroencefalograma para evitar lesão neurológica irreversível
Avaliar se o tóxico pode ser removido pela diálise; se positivo, indicá-la imediatamente

Da mesma forma, a síndrome de abstinência ocorre nas mesmas populações de risco de overdose de drogas; portanto, deve sempre ser considerada como causa de convulsão inexplicável.

Algumas considerações são fundamentais:

- O surgimento de crises convulsivas em pacientes que ingeriram lítio ou salicilatos pode indicar que a concentração sérica desses agentes está em níveis tóxicos e deve-se indicar hemodiálise.
- Nos pacientes com intoxicação por antidepressivos tricíclicos, a acidemia causada pelas convulsões pode agravar ainda mais a toxicidade cardíaca e induzir arritmias letais.
- A convulsão causada pela teofilina é geralmente refratária a agentes anticonvulsivantes de uso mais comum, e o paciente pode necessitar de intubação orotraqueal e bloqueio neuromuscular. Nesse caso, a monitoração com EEG é obrigatória.
- Convulsões causadas por isoniazida geralmente respondem à administração da piridoxina (vitamina B6).
- Convulsões podem levar à hipertermia, à acidose lática, à rabdomiólise ou mesmo ao óbito (Quadro 14).

Tóxicos que possuem antídotos

Existem vários antídotos, embora raramente eles sejam necessários ou indicados (Quadro 15). Um dos mais usados é o antagonista dos benzodiazepínicos (flumazenil). Não indicá-lo nas seguintes situações:

- Curiosidade diagnóstica.
- Pacientes que não apresentam significativo rebaixamento do nível de consciência.
- História de convulsões ou uso de anticonvulsivantes.
- Possibilidade de estar em uso de antidepressivos tricíclicos ou que apresentam eletrocardiograma com prolongamento do intervalo QRS.

Quadro 14. Causas e consequências das convulsões

Convulsões: agentes mais frequentes	Convulsões: efeitos deletérios
Antidepressivos tricíclicos Cocaína Fenotiazinas Inseticidas organofosforados Isoniazida Lítio Monóxido de carbono Salicilatos Teofilina Outros: fenciclidina, propoxifeno, estricnina, fenol, hidrocarbonetos clorados	Hipertermia Acidose lática Rabdomiólise (insuficiência renal e hipercalemia) Arritmias Pneumonia aspirativa Sequela neurológica permanente

Consulta rápida dos principais tóxicos em ordem alfabética[28]

Nesse momento, serão descritas, por ordem alfabética, algumas particularidades das principais substâncias que levam às intoxicações agudas em adultos, e entre elas, as mais graves.

Acetaminofeno (paracetamol)

Fisiopatologia

Baixo risco de toxicidade em adultos; as crianças são menos vulneráveis, talvez pela metabolização diferente do agente. Em doses terapêuticas, o paracetamol é metabolizado a produtos não tóxicos. Substância que tem pico sérico rápido após ingestão de grandes quantidades. Em adultos, a intoxicação é incomum e necessita ingestão de grandes doses para o quadro clínico aparecer. Doses excessivamente altas podem levar à necrose hepática (geralmente doses maiores que 140 mg/kg)[31].

Quadro clínico

Lembra o da hepatite viral aguda. Na primeira fase, que acontece nas primeiras 4 horas, ocorre sintomas gastrintestinais inespecíficos como náuseas, vômitos e sudorese. Após 24 horas, pode evoluir com dor abdominal (principalmente no hipocôndrio direito), persistência dos vômitos, insuficiência renal aguda e sinais de insuficiência hepatocelular, com risco de necrose hepática maciça, com indicação de transplante de urgência, especialmente em hepatopatas e alcoólatras. Após 72 horas os pacientes apresentam uma fase de recuperação, mas muitos pacientes irão necessitar de transplante hepático.

Exames complementares

Alteração nos níveis séricos de AST/ALT, bilirrubinas, prolongamento de TP (tempo de protrombina). São sinais de mau prognóstico:

- Tempo de protrombina maior que 2 vezes o controle.
- Bilirrubina total maior que 4 mg/dL.
- pH < 7,3.
- Creatinina sérica > 3,3 mg/dL.
- Encefalopatia hepática.
- Tratamento.
  - Deve-se fazer lavagem gástrica, no máximo, até 1 hora da ingestão. Em seguida, fazer uso de carvão ativado até 4 horas depois (não altera a eficácia do antídoto).
- Antídoto:
  - Acetilcisteína: *bolus*, 140 mg/kg; manutenção: 70 mg/kg a cada 4 horas, total de 17 doses. Deve-se obter concentração sérica do paracetamol nas primeiras 24 horas. Se a concentração é não tóxica, é preciso suspender o antídoto (tem maior eficácia quando usado nas primeiras 8 a 10 horas após a ingestão do paracetamol).

Ácidos e álcalis (corrosivos, alvejantes)

Fisiopatologia

Os corrosivos são substâncias com pH ácido (ácido sulfúrico, hipoclorito etc.) ou básico (hidróxido de sódio, contido na soda cáustica). São capazes de reagir com moléculas orgânicas e causar graves lesões na pele e nos olhos, e, quando ingeridos, podem causar graves lesões orais, no esôfago, no estômago e no intestino, mas a intoxicação pode ocorrer por via inalatória, com prejuízo maior para as vias aéreas superiores.

Os álcalis penetram profundamente, causam necrose por liquefação e ocasionam saponificação das gorduras, dissolução de proteínas e emulsificação de membranas lipídicas. Isso pode levar à necrose tissular e trombose de pequenos vasos.

Quadro 15. Principais antídotos disponíveis

Tóxico	Antídoto	Tóxico	Antídoto
Acetaminofeno	Acetilcisteína	Digoxina	Anticorpo antidigoxina
Anticoagulantes	Vitamina K e plasma fresco congelado	Inseticida organofosforado	Atropina e pralidoxima
Anticolinérgicos	Fisostigmina	Isoniazida	Piridoxina (B6)
Benzodiazepínicos	Flumazenil	Metais pesados	EDTA e desferroxamina (ferro)
Betabloqueadores	Glucagon	Metanol e etilenoglicol	Álcool etílico ou fomepizol
Bloqueadores dos canais de cálcio	Gluconato de cálcio e glucagon	Monóxido de carbono	Oxigênio a 100%
Carbamato	Atropina	Opioides	Naloxona

Os ácidos causam necrose de coagulação e desnaturação das proteínas, resultando na formação de coágulos ou escaras de aderência firme. Podem levar à CIVD, à hemólise e à acidose metabólica grave.

Os casos mais comuns no pronto-socorro são ocasionados por produtos de limpeza domésticos (inalado acidentalmente, menos frequente) ou por ingestão proposital (os mais graves), na tentativa de suicídio. Infelizmente, é um tipo de intoxicação que pode levar a graves sequelas. Hipoclorito (água sanitária) e "soda cáustica" são os principais representantes.

Diagnóstico e exames complementares

As lesões causadas por álcalis têm maior chance de causar perfuração do esôfago e do estômago.

Fase precoce: dor, eritema, disfonia, salivação excessiva, disfagia, dor abdominal, vômitos. A ausência de lesões orais não descarta significativa lesão esofágica ou gástrica.

Fase tardia: o reparo das lesões pode levar de semanas a meses, além de ocasionar uma cicatrização com retração e formação de estenoses, especialmente em áreas onde já exista um estreitamento anatômico, como a cricofaringe, o esôfago diafragmático, o antro e o piloro. Lesões esofágicas são vistas predominantemente na metade inferior do esôfago, já as queimaduras gástricas costumam ser mais graves no antro. Vômitos estão relacionados a lesões esofágicas mais graves. Estenose esofágica ocorre em mais de 70% das queimaduras que resultaram em ulceração profunda; esses doentes têm maior risco de desenvolver câncer esofágico. O prognóstico varia conforme a extensão da necrose no TGI e o grau de destruição do arcabouço duodeno.

Achados com pior prognóstico:

- Agravo da dor torácica, dispneia e surgimento de pneumomediastino indicam perfuração esofágica.
- Aspiração pode levar a pneumonia, grave traqueíte e SARA.
- Dor abdominal, ausência de ruídos e pneumoperitônio indicam perfuração gástrica.
- Hipotensão, choque, acidose metabólica, insuficiência renal, hemólise e CIVD podem ocorrer.
- Eventualmente, pode haver hematêmese em razão de lesões vasculares do trato digestivo. Nos dias seguintes à lesão, podem se superpor infecções bacterianas. Exames complementares como hemograma, coagulograma, bioquímica, eletrólitos, gasometria, radiografias de tórax e de abdome e endoscopia digestiva alta (EDA) precoce (6 a 24 horas da exposição). Dilatação terapêutica do esôfago na endoscopia inicial é de grande risco, por isso deve ser evitada. A endoscopia tem grande utilidade para detectar a presença de lesões e ajuda na determinação do prognóstico do paciente.

Tratamento

Lavagem gástrica e carvão ativado são contraindicados.

Hidratação vigorosa, correção dos distúrbios eletrolíticos, uso de antieméticos/bloqueadores de H_2 ou de bomba H^+ e analgesia são medidas importantes.

O uso de corticosteroides e antibióticos de amplo espectro é controverso: alguns autores recomendam, outros não. Principalmente em lesões com risco de estenose, os corticosteroides têm maior utilidade, mas apenas para lesões com álcalis. A dose recomendada é de 1 a 2 mg/kg de metilprednisolona a cada 6 horas. Deve-se manter o corticosteroide em doses decrescentes por 14 dias. Não há consenso sobre qual antibiótico usar e por quanto tempo.

As estenoses devem ser tratadas por dilatação endoscópica durante 3 a 4 semanas após a ingestão e, se disponível, com *stents*. Casos mais graves podem necessitar de correção cirúrgica.

Anticonvulsivantes

Fisiopatologia

Os principais representantes desse grupo são fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, ácido valproico e clonazepam (benzodiazepínico; descrito a seguir). Todos têm excelente absorção oral; entretanto, é comum o uso de preparações de liberação prolongada, e estas podem retardar o início das manifestações tóxicas. Quase todos os anticonvulsivantes são metabolizados no fígado.

Podem ser divididos em dois grupos: aqueles que têm ação preferencial nas membranas neuronais (p. ex., a fenitoína e a carbamazepina); e aqueles que têm ação em neurotransmissores ou nos seus receptores, como o fenobarbital, os benzodiazepínicos, o ácido valproico, a gabapentina e a vigabatrina. Os dois primeiros que agem em neurotransmissores são lipossolúveis, portanto, penetram rapidamente no SNC e atuam como agonistas do ácido gama-aminobutírico (GABA). Os benzodiazepínicos serão descritos detalhadamente em seção separada. Os barbitúricos são ácidos fracos, capazes de intoxicar com maior facilidade que os benzodiazepínicos.

Diagnóstico e exames complementares

Todos os anticonvulsivantes atuam primariamente causando depressão do SNC. Regra geral, eles causam alterações das funções cerebelares e vestibulares, o que pode causar ataxia, nistagmo, diplopia, borramento visual, tontura, voz "empastada", tremores, náuseas e vômitos. Posteriormente, o paciente pode evoluir com coma e depressão respiratória. Embora sejam anticonvulsivantes, em concentrações séricas muito altas podem causar convulsões.

Algumas particularidades de acordo com o agente:

- Fenitoína: coma pode ser visto com concentração sérica maior que 60 mcg/mL. Pode cursar com hipotensão, alteração da condução cardíaca e taqui ou bradiarritmias.
- Carbamazepina: assim como a fenitoína, pode levar a arritmias por conta de sua ação nas membranas celulares.
- Achados sugestivos: coma (surge com concentrações séricas > 20 mcg/mL), síndrome anticolinérgica e movimentos involuntários. Sinais e sintomas incluem hipotensão, hipotermia, depressão respiratória, disartria,

nistagmo, ataxia, diplopia, taquicardia sinusal, retenção urinária, midríase e íleo. Uma reação idiossincrática à carbamazepina (dose-independente) pode ocasionar mielotoxicidade, hepatite, nefrite túbulo-intersticial, cardiomiopatia, dermatite esfoliativa e hiponatremia.

- Ácido valproico: coma ocorre com concentrações > 180 mcg/mL. Não costuma ter efeitos cerebelares e vestibulares como os outros anticonvulsivantes. Pode levar a graves alterações metabólicas, como acidose metabólica com ânion-*gap* elevado, hipoglicemia, hipofosfatemia, hipocalcemia, hipernatremia e hiperosmolaridade.
- Fenobarbital: depressão do SNC (mesmo com ingestão de pequenas doses), hipotermia, hipotensão, edema pulmonar e parada cardíaca. Lesões cutâneas bolhosas em pontos de pressão como mãos, glúteos, joelhos (por ação direta do agente na epiderme) ocorrem em 6% dos casos.

Tratamento

Carvão ativado é o método de escolha para descontaminação do TGI. Pode ser usado em múltiplas doses (têm liberação prolongada a fenitoína, a carbamazepina, o fenobarbital e o ácido valproico). Medidas de suporte são essenciais: intubação, se necessária, não deve ser adiada; restauração da volemia e, eventualmente, uso de agentes vasoativos; tratamento das convulsões com interrupção do agente e uso de benzodiazepínico. Diálise: pode ser útil quando há intoxicação grave, que continua a piorar com as medidas habituais ou com concentrações séricas muito altas. Os agentes dialisáveis são fenobarbital, ácido valproico e carbamazepina. Algumas particularidades:

- Carbamazepina: se houver distúrbios do ritmo, pode-se usar bicarbonato de sódio (semelhante à intoxicação por tricíclicos). Pode responder à fisostigmina.
- Fenobarbital: recomenda-se alcalinizar a urina com bicarbonato de sódio IV para aumentar a excreção, pois é ácido fraco.

Antidepressivos serotoninérgicos

Fisiopatologia

Causam seus efeitos pelo aumento de serotonina no SNC e em tecidos periféricos. São também chamados de bicíclicos. Os principais são fluoxetina, paroxetina e sertralina (inibidores seletivos de recaptação de serotonina – ISRS), e venlafaxina, duloxetina e milnaciprano (inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina – IRSN).

Diagnóstico e exames complementares

São medicamentos muito seguros, com necessidade de grandes doses para evoluir com gravidade. Raramente causam manifestações tóxicas no miocárdio. Os achados mais frequentes são:

- Náusea, vômitos, dor abdominal, diarreia.
- No SNC: agitação, alteração do nível de consciência, insônia, confusão, convulsões e coma.
- No sistema neuromuscular: tremor, incoordenação, hiper-reflexia, mioclonia e rigidez.
- No sistema nervoso autônomo: sudorese, febre, flutuação da pressão arterial para mais, midríase, salivação, calafrios e taquicardia.
- Complicações: hipertermia, acidose lática, insuficiências renal e hepática, rabdomiólise, SARA e CIVD.

Tratamento

- Adoção de medidas de suporte;
- Lavagem gástrica e uso de carvão ativado na primeira hora da ingestão;
- Bloqueio da serotonina com o uso de agentes antagonistas da serotonina.
- Apesar de ser raramente necessário, são eles: ciproeptadina, que deve ser iniciada por via oral na dose de 4 a 8 mg a cada 2 a 4 horas, no máximo 32 mg em 24 horas, e clorpromazina, a qual possui a vantagem da apresentação IV, mas pode causar hipotensão, na dose de 50 a 100 mg lentamente, no máximo 400 mg em 24 horas.

Antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos

Fisiopatologia

Intoxicação potencialmente grave e muito frequente no nosso meio. Antidepressivos tricíclicos (ADPT) e tetracíclicos são usados em população com significativa chance de tentativa de suicídio. Os tricíclicos mais usados são amitriptilina, imipramina, clomipramina e nortriptilina. Os tetracíclicos são bupropiona, maprotilina e mitarzepina.

Eles agem inibindo a recaptação pré-sináptica de vários neurotransmissores. Todos são bem absorvidos pelo TGI, os picos séricos ocorrem após 2 a 6 horas e têm altíssima ligação proteica (> 95%). A metabolização é hepática, e os principais órgãos-alvo são o coração e o SNC. Sua principal toxicidade é decorrente dos efeitos anticolinérgicos central e periférico, depressão da contratilidade miocárdica, alteração na condução atrioventricular e intraventricular.

Diagnóstico e exames complementares

A maioria dos efeitos tóxicos ocorre nas primeiras 6 horas e as principais consequências são:

- Anticolinérgicos: taquicardia, hipertensão, pele seca e quente.
- Em membrana celular (quinidina-*like*): bloqueio dos canais de sódio e prolongamento do intervalo QRS, com arritmias potencialmente letais.
- Bloqueio alfa-adrenérgico: hipotensão.
- No SNC: agitação, hiperatividade neuromuscular, convulsões e coma.

Os efeitos tóxicos em doses moderadas são predomínio anticolinérgico com boca seca, turvação visual, pele e mucosas quentes e secas, retenção urinária, diminuição do peristaltismo, confusão, taquicardia, pupilas midriáticas. Com doses maiores, podem surgir depressão do SNC, convulsões, toxicidade cardíaca e hipotensão.

O óbito precoce normalmente é devido a arritmias (taquiarritmias, bloqueio AV, bradicardia terminal, TV/

FV) e choque. O óbito mais tardio deve-se a complicações pulmonares e insuficiência de múltiplos órgãos.

Existem achados eletrocardiográficos que devem apontar para intoxicação por ADC: prolongamento do QRS; onda R em avR maior que 3 mm; onda R em avR maior que a onda S.

Tratamento

Lavagem gástrica na primeira hora seguida de carvão ativado em múltiplas doses. Diálise não é efetiva (HD, nem hemoperfusão), mesmo em paciente graves.

Presença de distúrbios de condução e arritmias: carga de sódio + alcalinização sérica.

- Diluir 850 mL de soro glicosado + 150 mEq bicarbonato de sódio a 8,4%.
- Iniciar com 200 a 300 mL/hora em adultos e monitorar o pH sérico (deve-se mantê-lo maior que 7,5 – ideal 7,55).

Arritmia ventricular que não responde à alcalinização pode responder à lidocaína. Não há estudos que corroborem o uso profilático do bicarbonato, só recomendado se houver arritmias.

Convulsões: devem-se usar benzodiazepínicos. Caso não haja resposta, adotar medidas de suporte, intubação, uso de curare, indução de coma barbitúrico e monitoração eletroencefálica.

Fisostigmina deve ser evitada.

Atenção: na intoxicação mista com antidepressivo cíclico e benzodiazepínico, está contraindicado o uso de flumazenil, mesmo que o paciente esteja muito rebaixado. Nesta última situação, recomenda-se intubação e ventilação mecânica.

Benzodiazepínicos

Fisiopatologia

Intoxicação frequente no pronto-socorro, geralmente por via oral e por tentativa de suicídio. O mecanismo de ação é a potencialização do efeito inibitório que o GABA exerce no SNC. Os benzodiazepínicos ligam-se aos complexos de receptores GABA e aumentam a frequência de abertura dos canais de cloro em resposta ao GABA. Têm excelente absorção oral e alta ligação proteica. São lipossolúveis, por isso penetram rapidamente no cérebro. Apresentam grande tolerabilidade, sendo necessárias altas doses para intoxicar adultos. São potentes relaxantes musculares.

Quanto à duração da ação, eles são classificados em:

- Longa ação: diazepam, flurazepam, clonazepam.
- Curta ação: lorazepam, flunitrazepam e alprazolam.
- Ultracurta ação: midazolam.

Diagnóstico e exames complementares

Os pacientes manifestam uma síndrome depressora do SNC com sonolência excessiva, depressão respiratória, hipotensão, hipotermia e coma. A gravidade é maior, especialmente quando outros depressores do SNC estão associados (álcool, antidepressivos, barbitúricos e opioides).

Não há exames laboratoriais sugestivos. Uma resposta ao antídoto específico (flumazenil, lanexate®) confirma o diagnóstico; entretanto, raramente isso é necessário e, de uma forma geral, o seu uso para esse fim é desaconselhado[10]. O flumazenil não faz mais parte de *cocktails* para coma[10].

Tratamento

O suporte clínico é essencial. Não hesite em proteger as vias aéreas quando necessário. A lavagem gástrica na primeira hora da intoxicação seguida do uso de carvão ativado é recomendada. Se o paciente estiver com rebaixamento importante do nível de consciência, deve-se primeiro intubá-lo para proteger as vias aéreas.

Existe um antagonista específico: o flumazenil. O início de ação é imediato e ele pode reverter a depressão respiratória e evitar a intubação do paciente. Recomenda-se usar via EV da seguinte forma:

- Ampolas de 5 mL = 0,5 mg (1 mL = 0,1 mg).
- Dose inicial: 0,1 mg em 1 minuto. Pode-se repetir a dose várias vezes até o efeito desejado. Geralmente não se deve ultrapassar 3 mg (6 ampolas).

O efeito desejado não é deixar o paciente totalmente acordado, mas apenas conseguir adequado reflexo de deglutição. Alguns benzodiazepínicos têm meia-vida longa, mas o flumazenil tem uma meia-vida muito curta e pode ser necessário repeti-lo a intervalos de 20 a 30 minutos.

Muito cuidado ao usar o flumazenil em usuários crônicos de benzodiazepínicos. Ele pode desencadear grave síndrome de abstinência e convulsões.

As contraindicações ao flumazenil já foram citadas, mas, para recordar, são: curiosidade diagnóstica; pacientes sem rebaixamento significativo do nível de consciência; história de convulsões ou uso de anticonvulsivantes; qualquer doente com possibilidade de uso concomitante de antidepressivos tricíclicos. Isso inclui qualquer doente com prolongamento do intervalo QRS.

Betabloqueadores

Fisiopatologia

Têm excelente absorção oral, com início de ação em 30 minutos (pode ser mais prolongado com liberação entérica) e pico máximo de ação em 2 horas.

Diagnóstico e exames complementares

Náusea, vômitos, pele fria e pálida, bradicardia, hipotensão, convulsões e depressão do SNC. Broncoespasmo pode surgir em asmáticos. Anormalidades metabólicas: hipercalemia, hipoglicemia e, eventualmente, acidose metabólica com aumento do lactato (por causa da hipotensão arterial e convulsões). ECG: prolongamento do QRS, BAV de 1°, 2° e 3° graus, bloqueio de ramo direito ou esquerdo e até ocorrência de assistolia.

Tratamento

Lavagem gástrica, após passagem de SNG, pode ser feita, mas lembrar da possibilidade do reflexo vagal com esse procedimento, associado ao risco natural pelo agen-

te de hipotensão arterial. O carvão ativado é o método de escolha de descontaminação do TGI, especialmente na primeira hora da ingestão. Tratar as complicações:

- Insuficiência respiratória: oxigênio e mesmo intubação, se necessário.
- Hipotensão e bradicardia: atropina, marca-passo e agentes vasoativos.
- Hipoglicemia: glicose a 50% por via intravenosa.
- Glucagon é o antídoto: disponível em ampolas de 1 mL = 1 mg, apenas para uso parenteral. A dose inicial é de 5 mg; pode ser repetida logo após (mais 5 mg). Se houver boa resposta, deixa-se em bomba de infusão contínua, na dose de 1 a 5 mg/hora.
- Polarizante: é outra forma de tratamento, geralmente necessita de grandes doses: prescrever insulina na dose de 0,1 unidade/kg junto com 50 g de glicose, seguido de bomba de infusão contínua (manutenção de 0,1 a 1 unidade/kg/hora, com glicose suficiente para evitar hipoglicemia).
- Gluconato de cálcio a 10%: infundir 10 mL de gluconato diluído em 100 mL de SF, em 2 minutos. A dose pode ser repetida mais 4 vezes consecutivas, e, se houver boa resposta, deixar uma bomba de infusão com 0,2 mL de gluconato/kg/hora, máximo de 10 mL/hora.

Bloqueadores de canais de cálcio

Fisiopatologia

Têm início de ação geralmente em 2 horas, mas pode ser prolongado em preparações de liberação entérica que pode chegar a 18 horas. São bem absorvidos por via oral e têm alta ligação proteica.

Diagnóstico e exames complementares

Ocorrem náuseas, vômitos, convulsões e depressão do SNC. Hipotensão e bradicardia são frequentes com diltiazem e verapamil. Hipotensão e taquicardia reflexa (vasodilatação periférica) com os outros bloqueadores dos canais de cálcio como anlodipina e nifedipina. Pode complicar com choque, edema agudo de pulmão e acometimento de órgãos por conta do hipofluxo (AVCI, isquemia mesentérica e outros).

ECG: prolongamento do QRS, BAV de 1°, 2° e 3° graus, isquemia e até assistolia.

Pode ocorrer inibição da liberação de insulina com hiperglicemia. Se houver hipotensão grave, pode ocorrer acidose metabólica com aumento do lactato sérico.

Tratamento

Gluconato de cálcio a 10%: diluir 1 ampola de 10 mL de gluconato em 100 mL de SF a 0,9%, infundir em 2 minutos. A dose pode ser repetida mais 4 vezes consecutivas; se houver boa resposta, deixar uma bomba contínua de infusão com 0,2 mL de gluconato/kg/hora, no máximo de 10 mL/hora.

Em casos refratários, recomenda-se associar glucagon e solução polarizante (glicose + insulina), semelhante à forma descrita na intoxicação por betabloqueador.

Cocaína e simpatomiméticos

Fisiopatologia

Intoxicação bastante frequente em prontos-socorros de grandes cidades, especialmente o abuso de cocaína e atualmente de *ecstasy*. Agentes simpatomiméticos são análogos às catecolaminas com habilidade de ativar o sistema nervoso simpático. Anfetaminas, efedrina, cocaína e análogos (inclusive o *crack*) e MDMA, nome simplificado de 3,4-metilenodioximetanfetamina ou *ecstasy*, são as principais drogas implicadas com esse tipo de intoxicação. A via de intoxicação é bastante variável e inclui a oral, inalatória, nasal e parenteral. Raramente encontram-se indivíduos intoxicados que ingeriram pacotes de drogas para o tráfico como forma de transporte.

Anfetaminas e simpatomiméticos estimulam a liberação e inibem o bloqueio na recaptação, tanto no SNC como nas terminações simpáticas de neurotransmissores como noradrenalina e dopamina. Esses agentes são rapidamente absorvidos pelo trato gastrintestinal, com início de ação em 30 minutos e pico em 2 a 3 horas. A via parenteral e inalatória tem efeitos praticamente imediatos e o uso nasal com farmacocinética intermediária entre a oral e a inalatória.

MDMA (*ecstasy*) é um derivado das anfetaminas. Produz uma mistura de efeitos estimulantes centrais e psicodélicos mediados por serotonina e dopamina cerebral.

Diagnóstico e exames complementares

A intoxicação resulta em efeitos predominantemente no SNC e no sistema cardiovascular. Manifestações típicas incluem: náusea, vômitos, cefaleia, palpitações, ansiedade, nervosismo, agitação, confusão, *delirium*, fasciculações, hiperventilação, tremores, convulsões e coma. Dessa forma, a intoxicação catecolaminérgica pode ocasionar várias emergências cardiovasculares (taquiarritmias, hipertensão, dor precordial, infarto do miocárdio, dissecção de aorta, acidente vascular encefálico e morte súbita). Com o uso crônico, há progressiva deterioração neuropsicocomportamental, e pode evoluir para quadros psicóticos. A cocaína de longe tem maior gravidade, podendo levar aos quadros mais dramáticos vistos em prontos-socorros e ser confundida com hipertensão maligna, feocromocitoma, hipertireoidismo, síndrome de abstinência e distúrbios psiquiátricos primários.

A cocaína tem rápida metabolização e apenas uma mínima quantidade é eliminada inalterada na urina. O início e a duração dos efeitos variam com a dose, a forma de administração, a taxa de absorção, a eliminação e tolerância individual. Após administração intravenosa ou inalatória, em 3 a 5 minutos já inicia euforia, com resposta cardiovascular após 8 a 12 minutos. Usuários crônicos podem tolerar grandes doses, até 10 g/dia, sem reações tóxicas. As consequências mais graves devem-se à estimulação adrenérgica excessiva (convulsões, agitação e vasoconstrição, até SCA).

Nas intoxicações leves a moderadas, os principais achados são cefaleia, dor torácica, náuseas, vômitos, agi-

tação e ansiedade. O paciente pode manifestar taquicardia, hipertensão arterial, sudorese e midríase. Nas formas graves, podem surgir convulsões, alucinações e instabilidade hemodinâmica.

Os exames complementares iniciais são:

- ECG: pode mostrar taquiarritmias, TV, supra ou infradesnível do segmento ST, alterações da repolarização, distúrbios da condução, inclusive bloqueio de ramo esquerdo e síndrome coronariana aguda.
- Radiografia de tórax: pode mostrar aumento da área cardíaca, vários graus de congestão e mesmo edema pulmonar cardiogênico.
- *Screening* qualitativo na urina: suficiente para confirmar o diagnóstico.

Atenção: todos os pacientes com sintomas neurológicos persistentes devem ser submetidos a tomografia computadorizada de crânio.

Tratamento

Prioridade para o aparelho cardiovascular, manter o paciente bem hidratado e não usar medicações com efeitos cardíacos de longa ação, pois, passadas 2 a 4 horas do quadro clínico, o paciente costuma ter hipotensão. Descontaminação do TGI, como lavagem gástrica e carvão ativado, raramente é usada, por conta do fato de a intoxicação dever-se à via parenteral ou inalatória, na maioria das vezes. Regra geral, os benzodiazepínicos são os agentes de escolha, não só por serem indicados para tratar ansiedade, agitação e convulsões, mas também para as síndromes coronarianas, a taquicardia e as emergências hipertensivas.

Além de usar um benzodiazepínico, os seguintes agentes podem ser associados:

- Nitroglicerina: associar no edema agudo de pulmão e nas síndromes coronarianas agudas.
- Nitroprussiato de sódio: em algumas emergências hipertensivas, como AVC e dissecção aguda de aorta.
- Lidocaína: antiarrítmico de eleição para TV e FV.
- Evite usar betabloqueadores isoladamente em emergências relacionadas à cocaína, pois pode, paradoxalmente, piorar a vasoconstrição.
- Benzodiazepínico e fenobarbital podem ser usados de forma agressiva no tratamento do *status epilepticus*.

Digoxina

Fisiopatologia

A intoxicação geralmente é decorrente da ingestão prolongada, bastante frequente no pronto-socorro. Substância com estreito índice terapêutico, favorecida pela presença de distúrbio hidroeletrolítico (hipocalemia, hipomagnesemia, hipernatremia, hipercalcemia), alcalose, hipoxemia e suscetibilidade individual. Eventualmente, pode acontecer por uma ingestão maciça por conta da tentativa de suicídio. A digoxina tem absorção lenta e excreção predominantemente renal, com meia-vida de 36 a 45 horas. Após uma ingestão aguda, até 8 horas podem transcorrer até o início das manifestações cardíacas.

A ação predominante dos digitálicos é a inibição da enzima Na^+/K^+-ATPase, ocasionando aumento da concentração intracelular de sódio e de cálcio e redução intracelular de potássio. O aumento do cálcio intracelular proporciona um aumento do acoplamento actina e miosina no músculo cardíaco, o que explica a melhora na contratilidade do miocárdio. Além disso, o digital pode:

- Aumentar o tônus vagal e diminuir o tônus adrenérgico.
- Reduzir a duração do potencial de ação e aumentar o período refratário nas células de condução elétrica.
- Dificultar a transmissão do potencial de ação no nó atrioventricular (A-V).

Diagnóstico e exames complementares

Os sintomas são variados e podem incluir dor abdominal, diarreia, náusea, vômitos, confusão, alucinação, *delirium*, visão borrada e percepção alterada das cores (xantopsia). No sistema cardiovascular, podem surgir hipotensão, síncope, bradicardia ou taquicardia. Em casos de *overdose*, os sintomas começam após 30 minutos da ingestão, com pico de ação entre 3 e 12 horas.

As manifestações podem ser diferentes se a intoxicação for aguda ou crônica. Na aguda, predominam taquiarritmias com hipercalemia. Na crônica, predominam bradiarritmias com hipocalemia.

O eletrocardiograma é de grande importância e pode mostrar:

- Arritmia sinusal, bradicardia e todos os bloqueios AV.
- Extrassístoles, bigeminismo, taquicardias supraventriculares, TV e mesmo FV.
- A mais típica manifestação eletrocardiográfica é a presença de taquiarritmia supraventricular (FA ou taquicardia atrial paroxística) e bloqueio AV variável (2º ou 3º graus).

Os exames complementares necessários incluem hemograma, função renal, gasometria, eletrólitos e dosagem sérica de digital. Esta última é importante, mas não é bom indicador de toxicidade, pois o quadro clínico pode existir com níveis sanguíneos tão baixos quanto 2 ng/mL.

Deve-se acompanhar os níveis de K^+. Níveis altos desse íon têm valor prognóstico (mau).

Tratamento

Carvão ativado em múltiplas doses é o método de descontaminação de escolha. Na primeira hora de uma ingestão maciça, pode-se realizar lavagem gástrica. Após a primeira hora, existe risco de estimulação vagal adicional, portanto deve ser evitada.

As alterações eletrolíticas e metabólicas aumentam o risco de arritmias em uma intoxicação digitálica e devem ser tratadas prontamente: hipocalemia, hipomagnesemia, hipoxemia, insuficiência renal e hipercalcemia.

O suporte cardiovascular é essencial:

- Bloqueio AV e bradicardia com instabilidade hemodinâmica:

– Volume, atropina, agentes vasoativos e preparar marca-passo.

– Se o marca-passo externo não resolver, passar o transvenoso T.

- Taquicardia ventricular: lidocaína e amiodarona podem ser usadas.
- Taquicardias supraventriculares com QRS curto: a amiodarona é o agente de escolha. Se for realizada desfibrilação, recomenda-se usar inicialmente menor energia (50 J). O próprio choque pode levar a arritmias graves, malignas e que podem ser refratárias ao tratamento habitual.

O antídoto é o anticorpo antidigoxina, não disponível no Brasil, o qual deve ser usado em todas as arritmias potencialmente graves. Como já mencionado, na overdose aguda, um potássio sérico maior que 5,5 mEq/L está associado à evolução grave e também é recomendado usar o anticorpo. As principais características do anticorpo antidigital são:

- Administração por infusão endovenosa em 15 a 30 minutos. Se ocorrer PCR, infundir em *bolus*.
- Efeito em 1 hora. O complexo digoxina-anticorpo tem excreção renal com meia-vida de 16 a 20 horas. Se houver insuficiência renal, a excreção do complexo pode durar dias a semanas.

Logo após o uso do anticorpo, a concentração livre de digoxina torna-se zero. Contudo, os métodos habituais que dosam a digoxinemia continuam a detectar a digoxina, mesmo se ligada ao anticorpo (sem efeito tóxico). Levando-se em conta que 40 mg de anticorpo neutraliza 0,6 mg de digoxina, as doses recomendadas do anticorpo são:

- Intoxicação crônica: 1 a 4 frascos inicialmente.
- Intoxicação aguda: 5 a 15 frascos.

Essas doses podem ser repetidas, se necessário. Pode-se calcular a quantidade de anticorpo de acordo com a concentração sérica da digoxina, embora seja pouco útil no pronto-socorro, já que o tratamento de quadros graves deve ser instituído antes dos resultados dos exames.

Hidrocarboneto aromático derivado do benzeno (tolueno)

Fisiopatologia

Os principais representantes são tolueno e xileno, este último mais frequente em medicina ocupacional. A intoxicação por tolueno geralmente resulta da inalação de vapores e não da ingestão. A famosa cola de sapateiro exala tolueno e intoxica crianças e jovens que a usam com finalidade recreacional.

Diagnóstico e exames complementares

O quadro clínico é de tosse seca, dispneia, irritação de vias aéreas superiores e inferiores, vômitos, dor abdominal, arritmias, confusão e convulsão. As complicações maiores são pulmonares, como pneumonite e edema pulmonar, mas a absorção sistêmica pode levar também à hemólise e à coagulação intravascular disseminada (CIVD).

O diagnóstico é feito pela histórico de uso recente do agente e a confirmação pela dosagem do metabólito do tolueno na urina (ácido hipúrico, metabólito do tolueno e ácido metil-hipúrico, do xileno) em altas concentrações. Se somente inalado, os efeitos na maioria das vezes são fugazes.

Tratamento

- Suporte (ventilatório, hemodinâmico).
- Corticosteroides e antibiótico ainda não têm eficácia comprovada.
- Medidas de descontaminação do TGI não devem ser utilizadas.

Inseticidas organofosforados e carbamatos

Fisiopatologia

A intoxicação pode ocorrer pelo contato acidental da pele e dos olhos com os inseticidas ou pela sua ingestão, como tentativa de suicídio. Produz uma síndrome colinérgica dramática, de fácil diagnóstico no pronto-socorro[32]. Os dois principais representantes desse grupo são:

- Organofosforados: causam inibição irreversível da enzima acetilcolinesterase (malathion, parathion e gás sarin). Têm extensa distribuição no organismo e um lento metabolismo hepático.
- Carbamatos: a inibição da acetilcolinesterase é reversível. Os carbamatos são encontrados em muitos inseticidas domésticos, também chamados vulgarmente de chumbinho. Têm ação bem mais curta e são metabolizados pelo fígado e soro, habitualmente, em 12 a 24 horas. Têm baixa toxicidade e pouca ou nenhuma penetração no SNC.

Isso implica que as intoxicações com organofosforados são, de longe, muito mais graves que aquelas com carbamatos.

Em ambas as intoxicações, há despolarização sustentada do neurônio pós-sináptico em razão do aumento da acetilcolina em todo o organismo. Esses efeitos ocorrem no SNC, nos receptores muscarínicos do sistema nervoso periférico e nos receptores nicotínicos simpáticos dos gânglios parassimpáticos e das junções neuromusculares.

Os efeitos sobre os receptores muscarínicos, em geral, são mais demorados, enquanto aqueles sobre os nicotínicos são rapidamente deprimidos.

Diagnóstico e exames complementares

O início do efeito tóxico é rápido, entre 30 minutos e 2 horas, e as manifestações comuns são:

- Receptores muscarínicos: náusea, vômitos, dor abdominal, incontinência fecal e urinária, sibilos, tosse, hiper-salivação, aumento da secreção brônquica, dispneia, sudorese, miose, visão borrada e lacrimejamento. Em casos mais graves, podem surgir bradicardia, hipotensão, bloqueio atrioventricular e edema pulmonar.
- Receptores nicotínicos: taquicardia, hipertensão, fasciculações, fraqueza muscular e hipoventilação por paresia dos músculos respiratórios e alterações no SNC com agitação, confusão, convulsões e coma.

Os efeitos dos carbamatos raramente ultrapassam 48 horas, já aqueles dos organofosforados podem durar semanas a meses, e o óbito frequentemente é devido à toxicidade pulmonar desse agente. Se não tratada, em exposição aos OF, os pacientes podem ir a óbito em 24 horas por insuficiência respiratória e depressão do SNC.

Uma síndrome intermediária ou tipo II tem sido descrita em alguns pacientes (5 a 10%) com intoxicação por organofosforados iniciando-se 24 a 96 horas após o insulto colinérgico inicial. Essa síndrome é caracterizada por paralisia de musculatura apendicular proximal, músculos flexores do pescoço e nervos cranianos e respiratórios. Além disso, organofosforados são responsáveis por uma neuropatia periférica tardia, de envolvimento quase exclusivamente motor.

O diagnóstico é confirmado pela demonstração de uma reduzida atividade da colinesterase no plasma e nos eritrócitos. Entretanto, não são exames facilmente disponíveis nem se esperam os seus resultados para iniciar tratamento, que deve ser imediato.

Tratamento

Todas as roupas do paciente devem ser retiradas e ele deve ser submetido a exaustiva lavagem para descontaminação da pele. Para intoxicação via oral, lavagem gástrica na primeira hora seguida de carvão ativado são indicados. Tratamento das complicações: insuficiência respiratória e convulsões.

Antídotos: atropina e pralidoxima.

A atropina age como antagonista dos receptores muscarínicos. Deve ser iniciada na dose de 1 a 2 mg IV para intoxicações leves a moderadas e 2 a 5 mg para as mais graves. Pode ser repetida várias vezes, a cada 5 a 15 minutos, até que as secreções brônquicas e outras secreções tornem-se "secas", juntamente com outros sinais de atropinização. Taquicardia não é contraindicação ao seu uso, pois pode dever-se à hipóxia ou à estimulação simpática. Doses diárias de atropina de 100 mg ou mais podem ser necessárias.

A pralidoxima regenera a acetilcolinesterase, tem sinergismo com a atropina e é mais indicada na intoxicação por organosfosforados, com o objetivo de inibir os efeitos tóxicos que envolvem os receptores nicotínicos. A dose é de 1 a 2 g de pralidoxima, diluída em 150 a 250 mL de SF com infusão lenta em 15 a 30 minutos. Se houver uma resposta incompleta, pode repetir a dose após 30 minutos. Pode-se mantê-la a cada 6 horas, dependendo da gravidade, ou mesmo em infusão contínua, geralmente, 500 mg/hora. Cuidado com a infusão rápida, pois pode levar a laringoespasmo, rigidez e fraqueza.

É importante ressaltar que nem a atropina nem a pralidoxima conseguem reverter os efeitos tóxicos em SNC.

Isoniazida

Fisiopatologia

Em doses tóxicas, inibe a síntese do GABA. Uma enzima-chave na síntese do GABA (decarboxilase do ácido glutâmico, que converte ácido glutâmico em GABA) é dependente do cofator piridoxina ou vitamina B6. A isoniazida causa depleção dessa vitamina.

A isoniazida tem rápida absorção, a metabolização é hepática e a meia-vida varia de 1 a 4 horas.

Diagnóstico e exames complementares

As manifestações iniciam-se após 30 minutos da ingestão e incluem náusea, vômitos, tontura, disartria, letargia e confusão. Em casos mais graves, pode ocorrer coma, depressão respiratória e convulsões. O diagnóstico é sugerido pelo quadro clínico e confirmado pela dosagem sérica da isoniazida.

Tratamento

Lavagem gástrica na primeira hora seguida de carvão são indicados. As convulsões são tratadas com piridoxina IV (vitamina B6), benzodiazepínicos e fenobarbital.

A dose da piridoxina é de 5 g EV em 3 a 5 minutos e pode ser repetida em 30 minutos.

A hemodiálise é útil e pode ser indicada em casos muito graves.

Lítio

Fisiopatologia

O lítio, um metal próximo ao sódio e ao potássio, parece agir substituindo cátions endógenos na atividade neuronal, considerado psicoativo, o que pode causar interferência nos transportadores de membrana, na excitabilidade das células, na ativação da adenilciclase e na liberação de neurotransmissores.

A absorção é lenta, de 1 a 6 horas, e o pico sérico é atingido após 2 a 4 horas, mas pode ser mais tardio com preparação de liberação prolongada. Ele não se liga às proteínas, atravessa livremente a placenta, não sofre metabolização e é excretado pelos rins. A meia-vida do lítio varia de 18 a 36 horas. A excreção do agente pode ser diminuída com a presença de hiponatremia, a desidratação e o uso concomitante de fenitoína, AINH, tetraciclina e tiazídicos. Por outro lado, o *clearance* aumenta com uso de acetazolamida, teofilina e verapamil. O lítio é usado em transtornos afetivos, e as doses tóxicas são muito próximas das terapêuticas, o que pode causar intoxicação facilmente.

A intoxicação pode seguir-se a uma ingestão aguda ou ser devida ao acúmulo crônico, tanto por uma dosagem excessiva como por diminuição da excreção renal. O próprio lítio pode levar à lesão renal (diminuição da capacidade de concentração renal, diabete *insipidus* nefrogênico e nefrite perdedora de sal). Esses efeitos são dose-dependentes e geralmente revertem semanas após descontinuação da terapia. Por isso, pacientes usuários de lítio devem ser reavaliados periodicamente.

A perda excessiva de água e sódio pode aumentar a reabsorção de lítio. Situações como desidratação, febre, diarreia, insuficiência cardíaca, uso de anti-inflamatórios e de diuréticos também podem levar à intoxicação pelo lítio.

Diagnóstico e exames complementares

A intoxicação por lítio afeta primariamente os rins e o SNC. O quadro clínico varia conforme o nível sérico do agente:

- Intoxicação leve: náusea, vômitos, diarreia, letargia, fadiga e tremores finos. Geralmente acontece com níveis de litemia entre 1,2 e 2,5 mEq/L.
- Intoxicação moderada: hipertensão, taquicardia, confusão, agitação, disartria, nistagmo, ataxia, síndromes extrapiramidais, movimentos coreicos e atetose.
- Intoxicação grave: desidratação grave, diabete *insipidus* nefrogênico (10% dos casos), fraqueza, hipotireoidismo, arritmia cardíaca, leucocitose, insuficiência renal aguda, bradicardia, hipotensão, hipertermia, convulsões e coma. Níveis de lítio sérico acima de 3,5 mEq/L são compatíveis com essa fase.

Os efeitos neurotóxicos costumam se desenvolver durante vários dias. As manifestações cardiovasculares são inespecíficas, mas arritmias graves são raras. É importante diferenciar intoxicação aguda da crônica. Na intoxicação aguda, as manifestações neurológicas surgem tardiamente, até 12 horas depois da ingestão do lítio, por causa da penetração lenta do íon no SNC. Na intoxicação crônica, as manifestações podem surgir de modo insidioso, habitualmente junto a uma comorbidade (infecção, diarreia, desidratação). As manifestações neurológicas são fraqueza, confusão, ataxia, tremores, fasciculações, mioclonia, coreoatetose, convulsões e coma. Uma encefalopatia prolongada ou permanente e distúrbios do movimento podem se tornar sequelares.

Alterações laboratoriais: leucocitose, hiperglicemia, albuminúria, glicosúria, diabete *insipidus* nefrogênico adquirido.

ECG: taquicardia ou bradicardia sinusal, achatamento ou inversão da onda T, prolongamento do intervalo QT e bloqueio AV.

O diagnóstico é confirmado pela dosagem sérica.

Atenção: na intoxicação crônica, existe uma correlação entre a concentração medida e a gravidade; já na intoxicação aguda, essa correlação não é vista.

Tratamento

Lavagem gástrica na primeira hora da ingestão está indicada. O carvão ativado não adsorve o lítio e não deve ser usado. Corrigir déficit de água e sal. Pode ser necessário tratar convulsões, rebaixamento do nível de consciência, hipotensão e arritmias. Nas arritmias refratárias, pode-se usar sulfato de magnésio EV. É importante aumentar a excreção renal do lítio com soluções cristaloides e alcalinização da urina.

A hemodiálise tem grande eficácia em baixar rapidamente as concentrações séricas do lítio e deve ser indicada em casos graves, como: coma, convulsões, quadros neurológicos graves, persistentes e progressivos e concentração sérica de lítio maior que 8 mmol/L. Pode ser indicada mais precocemente se houver insuficiência renal. Mesmo com a diálise, a recuperação pode demorar dias a semanas, em razão do lento *clearance* do lítio nos tecidos.

Metanol e etilenoglicol (alcoóis alifáticos)

Fisiopatologia

O metanol é muito parecido com o etanol. É usado em laboratórios, soluções de limpeza, removedores de tinta e para fluidos de máquinas copiadoras. A intoxicação pode ocorrer por ingestão, inalação ou absorção pela pele. Os efeitos tóxicos decorrem do acúmulo e da ação do ácido fórmico.

Intoxicação grave é a característica marcante, e a profunda acidose metabólica que pode ocorrer[33].

O etilenoglicol é incolor, inodoro, adocicado, solúvel em água, usado como solvente para tinta, plástico e produtos farmacêuticos; na produção de explosivos e extintores; como ingrediente de fluidos hidráulicos, radiadores, remover gelo de *freezer* e substâncias de limpeza.

Diagnóstico e exames complementares

Os principais achados dessa intoxicação são descritos no Quadro 16. Os clássicos sintomas de embriaguez vistos nas intoxicações por etanol são tardios em se tratando de metanol.

Intoxicação por metanol ou etilenoglicol deve sempre entrar no diagnóstico diferencial de pacientes graves, sem diagnóstico óbvio e que apresentam acidose metabólica grave. Por isso, além da gasometria arterial, deve-se solicitar funções renal e hepática, eletrólitos (inclusive cloro, cálcio e magnésio), glicemia, lactato arterial, dosagem sérica de cetonas, medida direta da osmolalidade sérica, urina tipo I, pesquisa de cristais na urina, eletrocardiografia e radiografia de tórax. Além desses exames gerais, deve-se solicitar dosagem sérica desses tóxicos.

Tratamento

A lavagem gástrica deve ser indicada apenas na primeira hora da ingestão. Carvão ativado não adsorve esses tóxicos. O suporte clínico é essencial; se necessário, proceder à intubação orotraqueal, repor a volemia, usar agentes vasoativos e tratar as convulsões.

O tratamento da acidose metabólica grave ($pH < 7,0$) com repetidas doses de bicarbonato de sódio pode salvar a vida do paciente (pode necessitar de centenas de mEq de bicarbonato).

Em intoxicações graves, uma vez feita a suspeita clínica, deve-se colher amostras para diagnóstico e iniciar o antídoto imediatamente, antes da confirmação. Enviar para o centro de intoxicação dois frascos com heparina de 10 mL de sangue. Os antídotos são álcool etílico IV e fomepizol. O fomepizol inibe a enzima-chave (álcool-desidrogenase), mas não é disponível no nosso meio.

O etanol é metabolizado pela álcool-desidrogenase, com muito maior afinidade que o metanol e o etilenoglicol. Assim, os metabólitos não são produzidos.

Modo de usar: álcool a 100% é disponível em ampolas de 10 mL. Deve-se diluir numa proporção de 1:10. Exemplo: 100 mL de álcool em 900 mL de soro glicosado.

Dose inicial em *bolus*: 10 mL da solução por kg.

Quadro 16. Características da intoxicação por metanol e etilenoglicol

	Etilenoglicol	Metanol
Absorção e meia-vida	Rápida absorção com pico em 2 horas A meia-vida é de 3 a 8 horas	Rápida absorção com pico em 1 a 2 horas A meia-vida é de 30 horas
Metabolização da álcool-desidrogenase	Produz glicoaldeído e, em seguida, ácido glicólico e ácido oxálico	Produz formaldeído e, em seguida, ácido fórmico
Efeito do metabólito	Ácido glicólico produz depressão do SNC, acidose metabólica e lesão renal (tubular e intersticial) Ácido oxálico precipita-se com o cálcio no SNC, no coração, nos rins, no pulmão, no pâncreas e na urina	Metanol produz depressão do SNC Ácido fórmico produz acidose metabólica e toxicidade da retina
Cofator usado para metabolismo	Piridoxina e tiamina	Tetraidrofolato
Antídoto	Álcool etílico ou fomepizol	Álcool etílico ou fomepizol
Achados clínicos iniciais	Em 30 minutos: náusea, vômitos, disartria, ataxia, nistagmo e letargia	Em 1 hora: náusea, vômitos, dor abdominal e sintomas semelhantes ao etanol
Achados clínicos após produção de metabólitos	Inicia cerca de 3 a 12 horas após a ingestão Surgem taquipneia, agitação, confusão, dor lombar, hipotensão, convulsões e coma	Assim que o ácido fórmico é produzido (até 15 horas), surgem convulsões, coma e lesões de retina. Sensação de embriaguez é tardia. O hálito não é alcoólico
Intoxicação muito grave	Cianose, SARA, cardiomegalia	Depressão do miocárdio, bradicardia e choque
Achados sugestivos	Acidose metabólica grave, hipocalcemia, insuficiência renal, proteinúria e cristais na urina (oxalato)	Acidose metabólica grave, manifestações oftalmológicas (visão borrada, pupilas fixas e dilatadas, edema retiniano, hiperemia do disco óptico e cegueira)
Ânion gap	Aumentado	Aumentado
Gap osmolar	Aumentado	Aumentado (a osmolalidade medida é alta, mas a calculada, não)
Lactato	Normal (só aumenta quando há choque ou insuficiência renal)	Normal (só aumenta quando há choque)
Laboratório	Acidose metabólica grave, hipocalcemia, aumento de ureia e creatinina, proteinúria e cristalúria	Acidose metabólica grave

Dose de manutenção: 1 a 2 mL/kg/hora. Durante a diálise, deve-se dobrar a dose da manutenção.

O ideal é conseguir uma concentração sérica de etanol > 100 mg/dL.

Manter o álcool até que as concentrações estejam em níveis seguros (etilenoglicol < 10 mg/dL e metanol < 10 mg/dL).

É importante lembrar que a hemodiálise reduz rapidamente as concentrações do metanol, do etilenoglicol e de todos os metabólitos e corrige a acidose. As indicações para esse tratamento são acidose refratária, piora do quadro apesar do tratamento, intoxicações graves, insuficiência renal (etilenoglicol) e concentrações séricas potencialmente letais (maiores que 50 mg/dL).

Metanol: prescrever ácido folínico (para aumentar a eliminação de ácido fórmico), leucovorin cálcio, 1 mg/kg IV a cada 4 horas, por 24 horas.

Monóxido de carbono

Fisiopatologia

O monóxido de carbono (CO) é produzido durante a combustão, liberado pelos escapamentos dos veículos e por altos fornos, e é absorvido pelos pulmões. No sangue, liga-se à hemoglobina com uma afinidade 210 vezes maior que o oxigênio. Desloca o oxigênio, causa hipóxia tecidual, o que explica a maioria dos seus efeitos tóxicos. O monóxido de carbono liga-se à mioglobina (redução da sua capacidade de carrear oxigênio) e inibe o complexo mitocondrial responsável pela cadeia respiratória (citocromos). As consequências são metabolismo anaeróbio, acidose lática, peroxidação lipídica e formação de radicais livres[34].

A metabolização do monóxido de carbono (CO) por meio dos pulmões depende da fração inspirada de oxigênio, portanto, é metabolizado entre 4 e 6 horas à pressão atmosférica (ar ambiente); entre 40 e 80 minutos, com oxigênio a 100%; e em 15 a 30 minutos, com oxigênio hiperbárico.

Diagnóstico e exames complementares

Os principais achados são dispneia, taquipneia, cefaleia, labilidade emocional, náusea, vômitos e diarreia. Progressivamente, podem surgir agitação, alteração da cor da pele e da mucosa (vermelho-cereja típica), confusão, cegueira, distúrbios do campo visual e evoluir para rebaixamento do nível de consciência e coma, espasmos coronarianos, até infarto agudo do miocárdio. O fundo de

olho pode mostrar ingurgitamento venoso, papiledema e atrofia do nervo óptico. No sistema cardiovascular, podem surgir arritmias, dor torácica isquêmica, insuficiência cardíaca, hipotensão e síncope.

Os exames complementares podem mostrar aumento de desidrogenase lática, mioglobina, creatinafosfoquinase, rabdomiólise e insuficiência renal.

As principais pistas para o diagnóstico são coloração cor de framboesa da pele e das mucosas; intensa dispneia com oximetria de pulso e PaO_2 normais, mas com gasometria arterial com baixa saturação; acidose metabólica grave com aumento intenso do lactato; dosagem de carboxiemoglobina (Tabela 8).

Pacientes que chegam inconscientes têm grande chance de sequelas permanentes, como alterações da personalidade, prejuízo intelectual, até mesmo cegueira, surdez, incoordenação e parkinsonismo.

Tratamento

Além de suporte respiratório e hemodinâmico, pacientes conscientes podem ser tratados com máscara de oxigênio (*non-rebreather*) até que estejam sem sintomas ou a dosagem de carboxiemoglobina esteja menor que 10%.

Em pacientes com instabilidade hemodinâmica ou sintomas neurológicos, proceder com tratamento de suporte com intubação orotraqueal e ventilação com oxigênio a 100%.

Neurolépticos

Fisiopatologia

Os principais representantes são clozapina, droperidol, haloperidol, loxapina, olanzapina, pimozida, risperidona e fenotiazinas. De maneira geral, eles bloqueiam receptores dopaminérgicos no SNC. Em graus variáveis, podem bloquear receptores alfa-2-adrenérgicos, histamina, acetilcolina e serotonina.

Diagnóstico e exames complementares

O quadro clínico caracteriza-se por letargia, obnubilação ou agitação, depressão respiratória, arritmias graves (bloqueios AV, prolongamento de intervalo PR, QRS, QT, arritmias ventriculares) e coma. Efeitos anticolinérgicos podem surgir, como boca seca e retenção urinária. Efeitos extrapiramidais agudos são distonia, acatisia e parkinsonismo. Algumas vezes esses efeitos podem ocorrer em doses terapêuticas. Em menos de 2% dos usuários de neurolépticos, especialmente de haloperidol, evoluem com síndrome neuroléptica maligna. Ocorre independentemente da dose utilizada e cursa com rigidez catatônica, febre, alteração mental, acidose, leucocitose e mioglobinúria (prognóstico reservado). Após 30 a 60 minutos da ingestão podem ocorrer depressão respiratória e do SNC, hipotensão, hipotermia, edema pulmonar, miose e pele quente e seca.

Tabela 8. Correlação entre sintomas e fração de carboxiemoglobina

Fração de carboxiemoglobina	Sintomas
< 20%	Leves
20 a 40%	Moderados
40 a 60%	Graves
> 60%	Geralmente fatais

Tratamento

Deve-se evitar o uso de fisostigmina.

Lavagem gástrica é indicada na primeira hora da ingestão seguida de carvão ativado. É uma das poucas situações em que o carvão pode ser usado após 1 hora da ingestão, por conta da hipomotilidade de todo o TGI a que essa intoxicação pode levar (faltam estudos avaliando a eficácia dessa conduta).

Benzodiazepínicos são úteis para a agitação psicomotora. Medidas gerais como resfriamento e hidratação também são importantes. Suporte clínico é essencial: tratar arritmias, hipotensão e convulsões.

Reações extrapiramidais agudas respondem aos antimuscarínicos como difenidramina, benzotropina ou outros. Pode-se repetir após 20 minutos.

Opioides

Fisiopatologia

Os opioides agem em receptores do SNC e produzem efeitos analgésicos, euforizantes e sedativos. Pico sérico é atingido em 1 a 2 horas. Exemplos incluem codeína, morfina (naturais), meperidina, fentanil, propoxifeno (sintético) e a heroína (semissintética).

Administração de morfina em doses terapêuticas causa analgesia, geralmente sem rebaixamento do nível de consciência e/ou alterações de humor. Pode ocorrer disforia com reações de ansiedade e medo. Náuseas são frequentes. Um achado marcante dos opioides é a miose (reativa à luz). Mesmo em pequenas doses, morfina pode deprimir o centro respiratório. Doses terapêuticas de opioides apresentam poucos efeitos sobre a frequência cardíaca, o ritmo e a pressão arterial. Liberação de histamina pode ocorrer, levando a vasodilatação, hipotensão e ser confundido com reação alérgica.

A heroína é produzida pela diacetilação da morfina e tem 2 a 5 vezes a sua potência analgésica, com efeitos similares no SNC. A incidência de edema pulmonar, durante a overdose dessa droga, varia de 50 a 67%, sendo uma das complicações mais temidas.

A codeína tem efeitos semelhantes, porém menos potentes do que a morfina. A metabolização é predominantemente hepática.

Fentanil é um opioide com potência 100 a 200 vezes a da morfina.

A meperidina é um opioide com potência inferior à morfina. É metabolizada pelo fígado em normomeperidina. Esse metabólito é neurotóxico e pode se acumular e levar a convulsões.

Diagnóstico e exames complementares

Coma, miose, hipotermia, venodilatação, edema pulmonar e depressão ventilatória são as características principais da intoxicação por opioides. Convulsões são raras, exceto com meperidina.

Achado marcante é a presença de miose em paciente com rebaixamento do nível de consciência, e é confirmado por resposta imediata ao antídoto (naloxona).

Não há exames complementares sugestivos.

Tratamento

Descontaminação do TGI deve ser feita com cautela caso haja rebaixamento do nível de consciência. Antes, deve-se garantir a proteção de vias aéreas.

Lavagem gástrica na primeira hora seguida de carvão ativado é indicada. Entretanto, o carvão pode ser indicado mais tardiamente, e não há um prazo máximo bem determinado. O fato é que os opioides causam diminuição da motilidade do TGI com retardo da absorção do tóxico, o que pode aumentar a janela terapêutica do carvão. Em casos graves, pode-se deixar o carvão em múltiplas doses a cada 4 horas.

O suporte clínico é essencial. Os pacientes podem chegar ao pronto-socorro com hipotermia e hipotensão graves. Deve-se providenciar aquecimento passivo ou mesmo ativo, se necessário, e repor a volemia. Contudo, a intoxicação com opioide pode evoluir para edema pulmonar não cardiogênico e dificultar a reposição volêmica. Nesse caso, deve-se passar um cateter de Swan-Ganz para monitorar a correção hemodinâmica.

Rebaixamento do nível de consciência, hipoventilação e bradipneia podem responder ao antídoto, mas não hesitar em proceder imediatamente à intubação para proteger as vias aéreas, como já mencionado, caso esteja indicado. A dose inicial é de 1 a 4 mg. Pode ser administrado por via intratraqueal, intramuscular ou intravenosa. Doses repetidas podem ser necessárias a cada 20 a 60 minutos, em razão de sua meia-vida curta. Infusão contínua pode ser considerada em pacientes que estão necessitando de doses frequentes, na velocidade inicial de metade da dose com que foi obtida resposta terapêutica, por hora, em solução fisiológica.

Produtos de limpeza de uso doméstico (desengordurantes, tíner, querosene, removedor)

Fisiopatologia

Causam intoxicação pela inalação de vapores ou pela ingestão. Pelo risco secundário de aspiração pulmonar, a via digestiva é a mais perigosa.

Diagnóstico e exames complementares

O quadro clínico principal relaciona-se ao aparelho respiratório, TGI (vômitos, epigastralgia e diarreia) e depressão do SNC (letargia, convulsão e coma). Casos graves (raros) podem evoluir com miocardiopatia e arritmia.

O diagnóstico é feito pela história de ingestão da substância e pelos sintomas sugestivos. Não há exame complementar específico para confirmar o diagnóstico.

Tratamento

Suporte; não indicar descontaminação do TGI.

Raticidas

Fisiopatologia

Têm efeito semelhante ao das substâncias anticoagulantes (dicumarínicos). Quando ingerido em grande quantidade, os rodenticidas ou raticidas antagonizam a vitamina K, ocasionando hemorragia visceral e cutânea; geralmente os sintomas iniciam-se após 12 horas de sua ingestão.

Diagnóstico e exames complementares

O quadro clínico principal é de sangramento espontâneo como hematúria, enterorragia, equimose, gengivorragia e outros.

O diagnóstico é feito por meio da história de ingestão do praguicida e da alteração do coagulograma, mostrando tempo de atividade de protrombina (TP) geralmente inferior a 10%. O paciente não deve ser liberado (alta), mesmo que tenha ingerido pequenas proporções do produto e esteja assintomático, até análise de seu coagulograma, especialmente do TP.

Tratamento

Descontaminação do TGI com lavagem gástrica e uso de carvão deve ser feita na primeira hora.

Uso de plasma fresco congelado EV deve ser indicado no sangramento maciço, já que esse derivado de sangue possui todos os fatores de coagulação.

Vitamina K3 (menadiona), preferencialmente EV, 10 a 20 mg/kg é preconizada se TP menor que 50%. Os efeitos na coagulação são mais tardios que o plasma fresco.

Corrigir a instabilidade hemodinâmica com volume IV, se houver.

Salicilatos

Fisiopatologia

O ácido acetilsalicílico é o principal representante desse grupo, tem uso disseminado na população e é uma causa relativamente frequente de intoxicação exógena no nosso meio, especialmente em crianças. A absorção é rápida, mas pode ser prolongada após ingestão maciça. A meia-vida pode demorar 20 a 36 horas e é diminuída pela alcalinização da urina (i. e., aumentando-se o pH da urina, aumenta-se a excreção desse ácido).

Os salicilatos estimulam o centro respiratório, aumentam o metabolismo (consumo de oxigênio, utilização de glicose e produção de CO_2 e de calor) e podem inibir o ciclo de Krebs, o metabolismo de lipídios e carboidratos. O ácido acetilsalicílico inibe plaquetas e, em doses maciças, pode inibir a síntese de fatores de coagulação.

Diagnóstico e exames complementares

Náuseas, vômitos, sudorese, taquicardia, taquipneia, febre, letargia, tinido, confusão e alcalose respiratória são manifestações comuns e iniciam-se 3 a 6 horas após a ingestão. Geralmente, evolui com piora da taquipneia, desidratação, acidose metabólica com aumento do ânion gap e cetose.

Intoxicação moderada: alcalose respiratória associada a acidose metabólica.

Em casos graves, evolui com depressão respiratória, coma, convulsões, edemas pulmonar e cerebral e colapso cardiovascular.

Alterações laboratoriais: elevação do hematócrito, leucocitose, hipernatremia, hipercalemia, hipoglicemia e prolongamento do tempo de protrombina.

Diagnóstico: suspeitar de intoxicação por salicilatos em todos os pacientes que apresentem distúrbios acidobásicos e solicitar determinação de concentração sérica (salicilemia). Salicilatos são identificados em testes de *screening* qualitativos (cloreto férrico reage com metabólitos do ácido acetilsalicílico, e isso deixa a urina com a cor púrpura, arroxeada).

Tratamento

Lavagem gástrica nas primeiras horas, seguida de carvão ativado estão indicados. O carvão deve ser fornecido em múltiplas doses (a cada 4 horas), iniciado, preferencialmente, nas primeiras 2 horas.

Os indivíduos têm risco de hipoglicemia (depleção do estoque de glicogênio hepático) e podem necessitar de grandes doses de glicose.

Hidratação vigorosa com alcalinização estão indicadas. Fornecer 200 a 300 mL/hora da seguinte solução: 850 mL de glicose a 5 ou 10% + 150 mL de bicarbonato de sódio a 8,4%. Muitos litros podem ser necessários.

Vitamina K3 (IV) se prolongamento do tempo de protrombina.

Monitorar e corrigir sódio, potássio, cálcio, estado ácido-básico, volemia e débito urinário. Os pacientes podem evoluir para edemas cerebral e pulmonar (cardiogênico e não cardiogênico).

Hemodiálise pode ser indicada em pacientes graves, com piora do quadro clínico com as terapêuticas habituais e níveis séricos maiores que 100 mg/dL.

Teofilina

Fisiopatologia

Dimetilxantina, que causa inibição da fosfodiasterase com aumento do AMP cíclico intracelular. Isso ocasiona potencialização das catecolaminas endógenas e estimulação beta-adrenérgica, resultando em vasodilatação periférica, estimulação miocárdica, excitação do SNC.

Boa absorção oral com pico em 2 a 4 horas. Esse pico pode ser retardado para 6 a 24 horas com preparações de liberação prolongada.

Diagnóstico e exames complementares

Uma a 2 horas após a ingestão, o doente começa a manifestar náusea, vômitos, agitação psicomotora, sudorese profusa, palidez, taquipneia, taquicardia e tremores musculares. Logo após, podem ocorrer convulsões, depressão respiratória, hipotensão, arritmias, rabdomiólise e coma. As convulsões podem ser focais, repetitivas e refratárias aos anticonvulsivantes.

ECG: taquicardia sinusal, extrassístoles, taquiarritmias (inclusive com taquicardia ventricular) e fibrilação ventricular.

Podem ocorrer cetose, hiperglicemia, hipocalemia, hipocalcemia e hipofosfatemia.

Confirma-se o diagnóstico com avaliação quantitativa no plasma.

Tratamento

Lavagem gástrica na primeira hora, seguida de carvão ativado, é recomendada. O carvão pode ser usado em múltiplas doses, a cada 4 horas.

O suporte clínico é extremamente importante. As complicações podem ser graves, especialmente as convulsões. Fenitoína costuma ser ineficaz e não está indicada. Após uso de benzodiazepínico e fenobarbital, ao persistirem convulsões, imediatamente proceder a intubação, bloqueio neuromuscular e indução de coma barbitúrico.

Hipotensão arterial corrige-se com volume e, se persistir, noradrenalina.

Taquiarritmias: se não houver hipotensão ou broncoespasmo, pode-se usar betabloqueador. Em casos de FV/TV, o agente escolhido é a lidocaína.

Em casos graves, fazer hemoperfusão com carvão, que é o procedimento de escolha.

Considerações finais

- Intoxicação exógena é frequente em prontos-socorros. Mais de 50% dos casos são intoxicações de baixo risco, e o paciente deve apenas ser observado.
- Sempre considerar a possibilidade de intoxicação exógena em pacientes com doença aguda e inexplicável.
- Várias condições simulam intoxicação exógena ou podem coexistir com ela (trauma cranioencefálico, acidente vascular cerebral, isquemia miocárdica etc.).
- Uma das principais causas de coma sem causa aparente é a intoxicação exógena.
- Frequentemente, existe mais de uma substância envolvida.
- Um completo exame físico é obrigatório: anotar os sinais vitais e priorizar os sistemas cardiovascular, respiratório e neurológico. Tentar categorizar o paciente em uma das grandes síndromes (colinérgicas, anticolinérgica, hipodinâmica, hiperdinâmica etc.).
- Pacientes com intoxicação grave ou com potencial para tal devem ser monitorados, ter acesso venoso calibroso, exames colhidos e submetidos a ECG e radiografia.

▪ Mesmo que à chegada ao pronto-socorro o paciente esteja estável, ele pode evoluir rapidamente para várias complicações, como convulsões, hipoglicemia, instabilidade hemodinâmica e respiratória e mesmo óbito. Portanto, não se esquecer de reavaliar periodicamente o paciente.

▪ Sempre se deve consultar tabelas para saber se há antídotos e se o tóxico é dialisável.

▪ Avaliação qualitativa de urina e/ou sangue devem ser feitas, sempre que possível, em centros especializados em toxicologia, especialmente em casos com evolução rápida, prognóstico desfavorável, com quadro clínico misto, levando a diagnósticos duvidosos.

▪ Na dúvida sobre a(s) substância(s) envolvida(s) na intoxicação, dar todo o suporte técnico necessário à estabilização clínica do paciente e à manutenção da vida; em seguida, ligar para o centro de intoxicação de sua cidade, que tenha conhecimento. Caso não haja o citado serviço, investir no tratamento dos sintomas, das síndromes clínicas identificadas, priorizando o ABCD da sobrevivência.

▪ Avaliação psiquiátrica antes da alta hospitalar, em casos suspeitos de tentativa de suicídio, é tão importante quanto tratar os sintomas clínicos, pois faz parte da prevenção de novos casos de intoxicação em pacientes com doença psiquiátrica.

Referências bibliográficas

1. Martins HS. Abordagem inicial das intoxicações agudas. In: Martins HS, Damasceno MCT, Awada SB. Pronto-socorro: condutas do Hospital das Clínicas da FMUSP, 2.ed. Barueri: Manole; 2013. p. 1622-32.
2. Martins HS. Abordagem inicial das intoxicações agudas. In: Martins HS, Brandão Neto RA, Velasco IT. Emergências clínicas: abordagem prática, 10. ed. Barueri: Manole; 2015. p. 587-604.
3. Martins HS, et al. Intoxicações exógenas agudas. In: Martins HS, Scalabrini Neto A, Velasco IT. Emergências clínicas baseadas em evidências. São Paulo: Atheneu; 2006. p. 61-86.
4. Rezende CS. O paciente com intoxicação exógena. In: Velasco IT, et al. Propedêutica na emergência. São Paulo: Atheneu; 2003. p. 157-66.
5. Rezende CS. Intoxicações exógenas. Revista Brasileira de Medicina 2002; 59(1-2):17-25.
6. Brasil. Sistema Nacional de Informações Tóxico Farmacológicas. Registros de intoxicações. 2009. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/sinitox_novo/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?tpl=home>.
7. SINITOX – Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas da Fundação Oswaldo Cruz e Ministério da Saúde. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/sinitox>.
8. American Association of Poison Control Centers. Disponível em: <http://www.aapcc.org>.
9. Academia Americana de Toxicologia Clínica. Disponível em: <http://www.aactox.org>.
10. Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul. Disponível em: <http://www.cit.rs.gov.br>.
11. Centro de Assistência Toxicológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Disponível em: <http://med.fm.usp.br/dim/homepage/a105/ceatox.htm>.
12. Tavares EO, et al. Fatores associados à intoxicação infantil. Esc Anna Nery. 2013;17(1):31-7.
13. Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica da ANVISA (RENACIAT). Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/toxicologia/centros.htm>.
14. Ministério da Saúde do Brasil – DataSus. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>.
15. Linden CH, Burns MJ. Poisoning and drug overdosage. In: Harrison's principles of internal medicine, 16. ed. Philadelphia: McGraw-Hill; 2005. p. 2580-93.
16. Olson KR. Poisoning. In: Tierney Jr. LM, et al. Current medical diagnosis and treatment. Philadelphia: McGraw-Hill; 2007. p. 1607-38.
17. Dawson AH, Whyte IM. Therapeutic drug monitoring in drug overdose. Br J Clin Pharmacol. 1999;48(3):278-83.
18. Watson ID. Laboratory support for the poisoned patient. Drug Monit. 1998;20(5):490-7.
19. American Academy of Clinical Toxicology. Position Statements. Ipecac Syrup. Disponível em: <http://www.aactox.org>. Acessado em 26 fev. 2007.
20. Linden CH, Watson WA. Approach to the poisoned patient. In: Harwood-nuss: clinical practice of emergency medicine, 4. ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005;1436-45.
21. Hack JB, Hoffman RS. General management of poisoned patients. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS. Emergency medicine – American College of Emergency Physicians, 6.ed. Philadelphia: McGraw-Hill; 2004. p. 1015-22.
22. American Academy of Clinical Toxicology. Position Statements. Gastric Lavage. Disponível em: <http://www.aactox.org>. Acessado em 26 fev. 2007.
23. Schier JG, Hoffman RS. Gastrointestinal decontamination. In: Harwood-nuss: clinical practice of emergency medicine, 4. ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 1445-50.
24. American Academy of Clinical Toxicology. Position statements. Single-dose activated Charcoal. Disponível em: <http://www.aactox.org>. Acessado em 26 fev. 2007.
25. American Academy of Clinical Toxicology. Position statements. Multi-dose activated Charcoal. Disponível em: <http://www.aactox.org>. Acessado em 26 fev. 2007.
26. American Academy of Clinical Toxicology. Position statements. Whole bowel irrigation. Disponível em: <http://www.aactox.org>. Acessado em: 26 fev. 2007.
27. American Academy of Clinical Toxicology. Position statements. Urine alkalization. Disponível em: <http://www.aactox.org>. Acessado em 26 fev. 2007.
28. Danzl DF, Vicario S, Price TG, et al. Environment and toxicology. In: Rosen's emergency medicine. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006. p. 2228-491.
29. Toxicology in emergency cardiovascular care. In: 2005 American Heart Association Guidelines for CPR and ECC. Circulation. 2005;112IV-126-IV-132.
30. Mokhlesi B, Leiken JB, Murray P, Corbridge TC. Adult toxicology in critical care. Part I: general approach to the intoxicated patient. Chest. 2003;123:577-92.
31. Kanter MZ. Comparison of oral and EV acetylcysteine in the treatment of acetaminophen poisoning. Am J Health-Syst Pharm. 2006;63(19):1821-7.
32. Moretto A, Lotti M. Poisoning by organophosphors inseticides and sensory neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998;64(4):463-8.
33. Brent J. Current management of ethylene glycol poisoning. Drugs. 2001;61(7):979-88.
34. Weaver EK. Carbon monoxide poisoning. Critical Care Clin. 1999;15(2):297-317.

Índice Remissivo

A

B

E

F

L

M

N

T

U

2

2ª EDIÇÃO
AMPLIADA E
REVISADA

MEDICINA
USP

HC
FMUSP

Clínica Médica

EDITORES SETORIAIS DESTE VOLUME

Carlos R. R. Carvalho
Carlos V. Serrano Jr.
Fabiano Pinheiro da Silva
Gustavo Faibischew Prado
Irineu Tadeu Velasco
José Antonio Franchini Ramires
Roberto Kalil Filho
Rodrigo Antonio Brandão Neto

REALIDADE AUMENTADA
CONTEÚDO 3D

AR
Manole

Baixe o aplicativo e veja ilustrações dos livros em 3D por meio de seu dispositivo.

Nas páginas com o ícone ao lado, abra o aplicativo de realidade aumentada da Manole, foque na ilustração e uma imagem em 3D aparecerá na tela.

Aplicativo disponível na App Store® e no Google Play®.

Manole